

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Направление подготовки: *Химия*

Образовательная программа: *Химия*

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

*Звездообразные поли(2-оксазолин)ы на основе сульфохлорированного
каликс[8]арена*

Студент 2 курса

Блохин Алексей Николаевич

Уровень/ступень образования:

магистратура

Научный руководитель:

д.х.н., проф. Билибин Александр Юрьевич

Санкт-Петербург

2017

Содержание

Введение	3
1. Обзор литературы	5
2. Экспериментальная часть	36
3. Обсуждение результатов	41
Выводы	58
Список цитированной литературы	59

Введение

Биосовместимые полимерные материалы широко исследуются и применяются в современной медицине. Внимание исследователей в этой области всё больше привлекает концепция “умных” полимеров, которые способны обратимо реагировать на незначительные изменения свойств среды, таких, как температура, кислотность, ионная сила, освещённость, присутствие в растворе определённых веществ. Разработка “умных” полимерных материалов стала возможной благодаря развитию методов живой и контролируемой полимеризации, позволяющих конструировать объекты со сложной архитектурой, а также комбинировать чувствительность полимеров к нескольким разным свойствам среды.

В частности, одно из рассматриваемых применений термочувствительных полимеров – системы доставки лекарственных препаратов с их контролируемым извлечением под действием температур, близких к физиологической температуре тела человека. Среди полимеров, обладающих термочувствительностью, хорошо известны поли(N-алкилакриламид)ы и поли(этиленоксид), свойства которых подробно изучены. Кроме того, интенсивно исследуются термочувствительные поли(2-алкил-2-оксазолин)ы, которые могут быть получены живой катионной полимеризацией 2-алкил-2-оксазолинов. Было показано, что данные полимеры являются биосовместимыми, в связи с чем активно изучается возможность применения их в биотехнологии.

Представляет практический интерес возможность получения звездообразных полиоксазолинов с гидрофобным ядром, поскольку известно, что разветвлённые и звездообразные полимеры являются более эффективными комплексообразователями в сравнении с линейными полимерами. Эти соединения могли бы использоваться в системах доставки гидрофобных лекарственных препаратов с их селективным извлечением под действием температуры. Для синтеза полимеров такой структуры роль инициатора могут выполнять функционализированные каликсареновые макроциклы. Каликс[n]арены зарекомендовали себя, как эффективные комплексообразователи для ионов переходных металлов и низкомолекулярных

органических соединений. Помимо этого, они нетоксичны и могут применяться *in vivo* в медицинских целях. Однако крайне низкая водорастворимость простых каликсаренов препятствует их использованию в биомедицинских приложениях. Присоединение амфифильных полимерных лучей к каликсареновым макроциклам могло бы решить проблему их экстремальной гидрофобности, а также реализовать полезные свойства обоих классов соединений.

Целью настоящей работы является получение нового типа звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов, содержащих в качестве центра ветвления функционализированный по верхнему ободу каликс[8]арен, исследование их молекулярно-массовых характеристик и термочувствительности.

1. Обзор литературы

1.1. Оксазолины

Оксазолины относятся к классу иминоэфиров, и представляют собой пятичленные N,O-содержащие гетероциклы (**рис.1.1**). В зависимости от положения двойной связи различают 2-, 3- и 4-оксазолины.

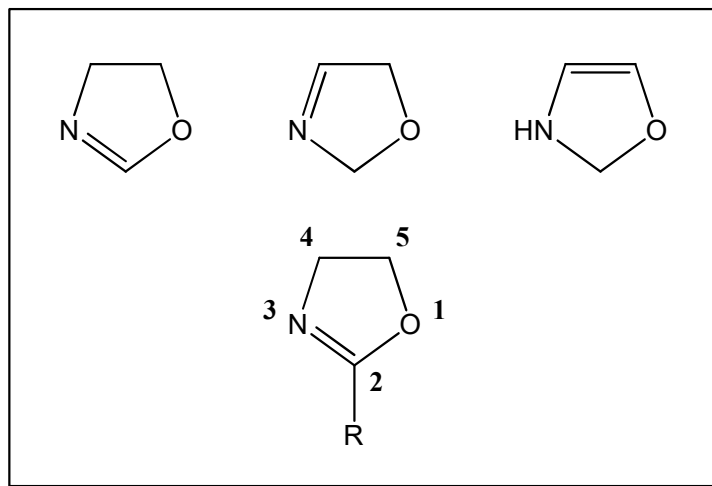


Рисунок 1.1. Структура оксазолинов и нумерация положений.

Наибольшее практическое применение получили 2-замещённые производные 2-оксазолинов, которые могут быть получены с использованием ряда синтетических методов [1] (**рис. 1.2**).

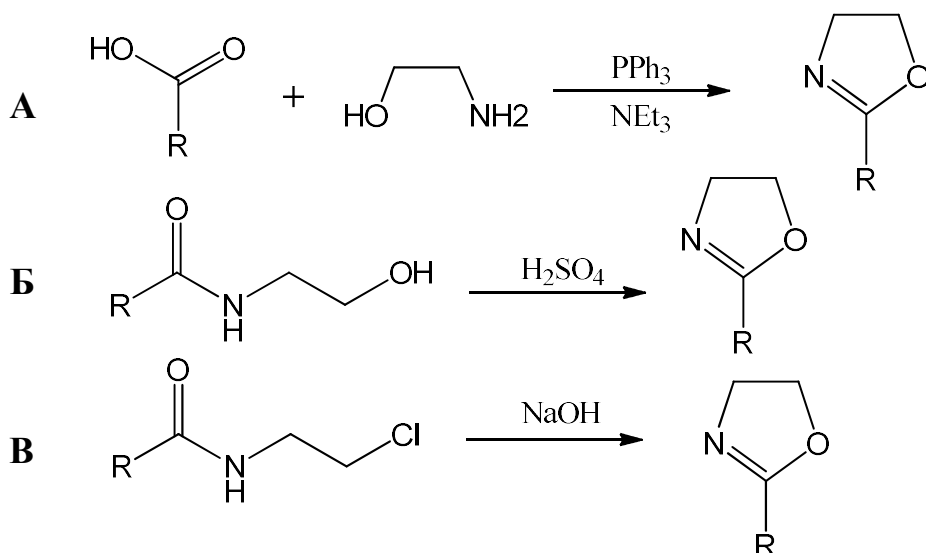


Рисунок 1.2. Основные способы синтеза 2-оксазолинов. Дегидратация кислот этаноламином (**A**). Дегидратация N-(2-гидроксиэтил)-амидов сильными минеральными кислотами (**Б**). Дегидрогалогенирование N-(2-хлорэтил)-амидов щелочами (**В**).

Со времени первого успешного получения и установления их структуры в 1889 году [2], 2-оксазолины использовались для решения ряда синтетических задач, в частности, как защитные группы для карбоксильных функций [3], в качестве лигандов для асимметрического металлокомплексного катализа [4], как структурные компоненты природных соединений [5]. Однако в настоящее время подавляющее число исследований посвящено полимеризации 2-оксазолинов.

1.2. Полимеризация 2-оксазолинов

В середине 60-х годов четырьмя научными группами [6-9] независимо друг от друга было обнаружено, что 2-алкил- и 2-арил-2-оксазолины полимеризуются под действием катионных инициаторов: диметилсульфата (Me_2SO_4), четырёххлористого олова (SnCl_4), эфира трёхфтористого бора ($\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$), катализаторов Фриделя-Крафтса ($\text{RCOCl} \cdot \text{AlCl}_3$). Образующиеся высокомолекулярные продукты – прозрачные жёлтые смолы, растворимые в воде, спирте, хлороформе. Kagiya и Fukui при помощи метода ИК спектроскопии установили, что полимерные оксазолины представляют собой N-ацилированные полиэтиленимины [6]. Tomalia и Sheetz исследовали структуру образующихся полимеров методом спектроскопии ^1H ЯМР, на основании чего ими был предложен механизм полимеризации 2-оксазолинов, изображённый на **рис. 1.3**.

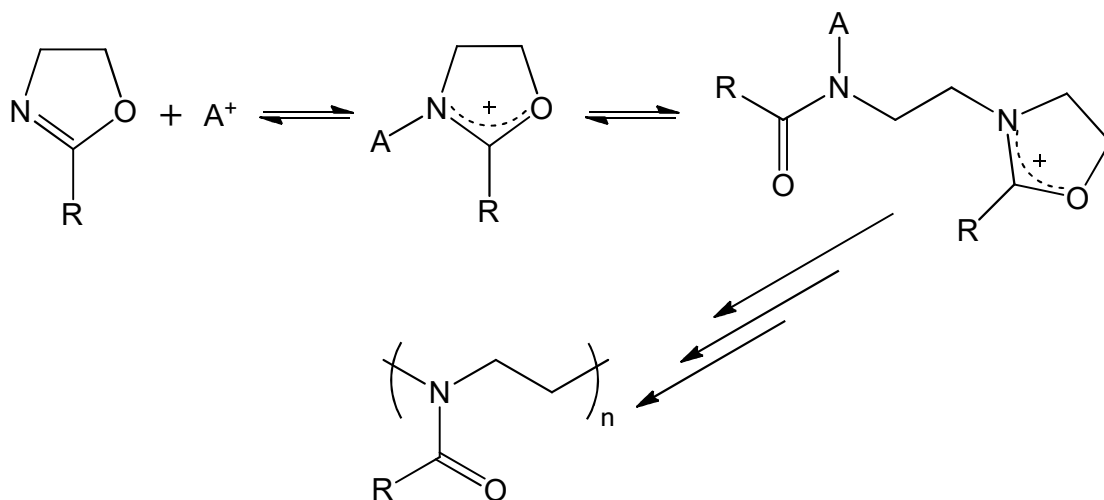


Рисунок 1.3. Обобщённый механизм полимеризации 2-оксазолинов [8].

Стадия иницирования заключается в электрофильном присоединении по 3-му положению оксазолинового гетероцикла и образовании оксазолинииевого катиона с зарядом, делокализованным внутри кольца. Возникающий на атоме

углерода в 5-ом положении частичный положительный заряд и ослабление С–О связи способствуют дальнейшему росту цепи путём нуклеофильного присоединения следующей молекулы оксазолина.

Bassiri и Litt установили, что катионная полимеризация оксазолинов, инициированная минеральными кислотами, протекает без необратимого обрыва цепи на противоионе, то есть в режиме “живых цепей”, что позволяет получать поли(2-алкил-2-оксазолин)ы с определённой молекулярной массой, изменяя соотношение концентраций инициатора и мономера [9]. В более поздних работах было проведено подробное исследование механизма и кинетики полимеризации 2-оксазолинов, инициируемой кислотами Бренстеда (Kagiya, Matsuda [10]), кислотами Льюиса (Saegusa, Fuji [11]), алкилгалогенидами (Saegusa, Ikeda, Yamada [11,12,13]), алкильными эфирами сульфокислот (Saegusa, Fuji [14]). В результате для описания катионной полимеризации 2-оксазолинов были предложены два возможных механизма роста цепи (**рис. 1.4**).

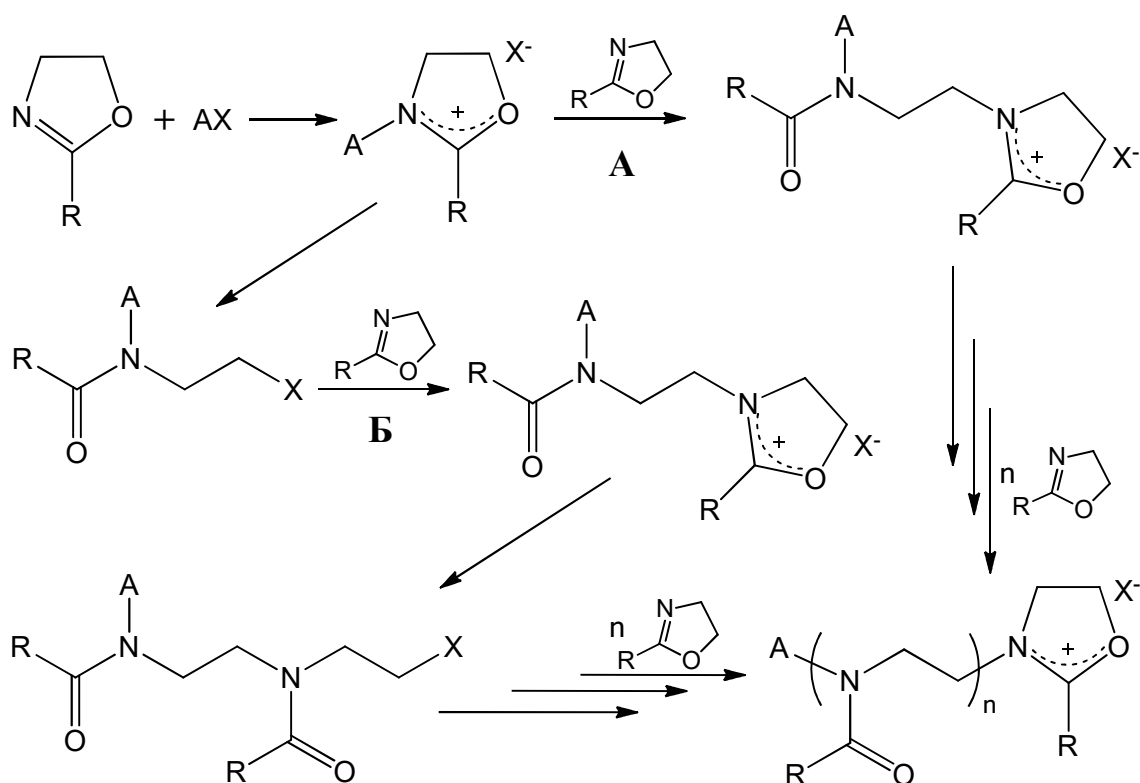


Рисунок 1.4. Два возможных механизма катионной полимеризации 2-оксазолинов: механизм “живых цепей” (А), “обрыв-реиницирование” (Б).

Оксазолиниевый катион, образующийся в результате иницирования, может продолжать рост цепи, взаимодействуя с молекулами мономера

(нуклеофильное присоединение молекулы мономера по 5-му положению, сопровождающееся раскрытием цикла). Такой механизм реализуется, когда противоион не обладает нуклеофильными свойствами (анионы кислородсодержащих кислот, тетрафторборат-анион, тозилаты, трифлаты и др.). Рост цепи протекает с предельно высокой скоростью в режиме истинно живых цепей.

Во втором случае может происходить обратимый обрыв цепи на противоионе – нуклеофильное замещение в 5-ом положении, сопровождающееся раскрытием цикла и образованием ковалентно связанного активного центра. Показано [11,13], что ковалентно связанные концы цепей способны реиницировать полимеризацию, в этом случае наблюдается рост цепи по механизму “обрыв-реиницирование”. В случае, если противоион обладает слабыми нуклеофильными свойствами (Cl^- , Br^-), рост цепи может протекать одновременно на двух типах активных центров – ионных и ковалентно связанных. При этом кинетика полимеризации описывается одной эффективной константой скорости роста цепи, а кинетические зависимости имеют простой линейный вид [14,16-18]. Преимущественно существующий вид активных центров также определяется нуклеофильностью мономера, таким образом, для одного и того-же противоиона могут наблюдаться разные соотношения ионных и ковалентных центров. Кроме того, было экспериментально доказано, что оба вида активных центров могут переходить друг в друга, и в процессе роста цепи между ними устанавливается равновесие (рис. 1.5) [13,19].

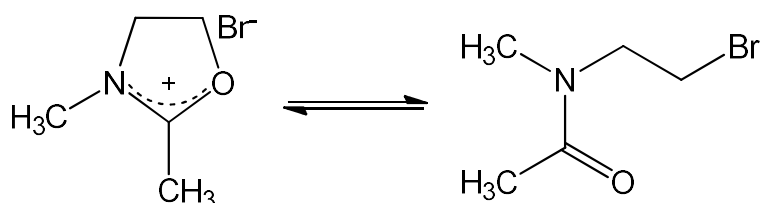


Рисунок 1.5. Равновесие между двумя видами активных центров: ионным 2,3-диметилоксазолиний бромидом и ковалентным N-(2-бромэтил)-N-метилацетамидом [13].

Было показано, что в качестве инициаторов живой катионной полимеризации 2-оксазолинов могут использоваться галогенангидриды

карбоновых кислот [15], молекулярный иод [16], алкильные эфиры сульфокислот, (*пара*-толуолсульфонат, 4-нитробензолсульфонат, трифторметансульфонат) [17,18], а также алифатические и ароматические сульфонилгалогениды [20,21]. В подавляющем большинстве работ наблюдалось быстрое инициирование полимеризации 2-оксазолинов, кинетика полимеризации первого порядка описывалась уравнением вида (1). Замедленное инициирование было отмечено лишь для хлорангидридов карбоновых кислот [15] и метансульфонилгалогенидов [20].

$$(1) \quad \ln \left(\frac{[M]_0}{[M]} \right) = [I]_0 kt$$

В настоящее время для получения линейных поли(2-оксазолин)ов наиболее часто используются алкилирующие агенты: метилтрифлаты, метилтозилаты, метилиодид и бензилбромид.

Litt показал что реакции передачи цепи могут происходить при полимеризации 2-оксазолинов, однако их скорость значительно ниже (в 200-800 раз) по сравнению со скоростью роста цепи, вследствие чего они оказывают незначительное влияние на процесс и структуру образующихся полимеров [22]. Были предложены два возможных механизма передачи цепи: β -элиминирование протона у заместителя во 2-ом положении оксазолинового кольца и реакция сочетания “мёртвой” цепи с ионным активным центром растущей цепи (**рис. 1.6**). Известно, что линейные поли(2-оксазолин)ы со степенью полимеризации до $P=200-300$ характеризуются узким молекулярно-массовым распределением (ММР) ($D < 1,2$) и высокой степенью определённости концевых групп, что свидетельствует о незначительном влиянии реакций передачи цепи на ММР короткоцепных полимеров [24].

Было установлено, что природа растворителя и функциональных групп в его структуре может оказывать воздействие на скорость протекания реакций передачи цепи. Litt классифицировал растворители по способности вызывать реакции передачи цепи при катионной полимеризации 2-оксазолинов: сульфоны, сложные эфиры, хлорированные ароматические углеводороды и третичные амиды были названы “благоприятными” растворителями, не способствующими явлению передачи цепи [25].

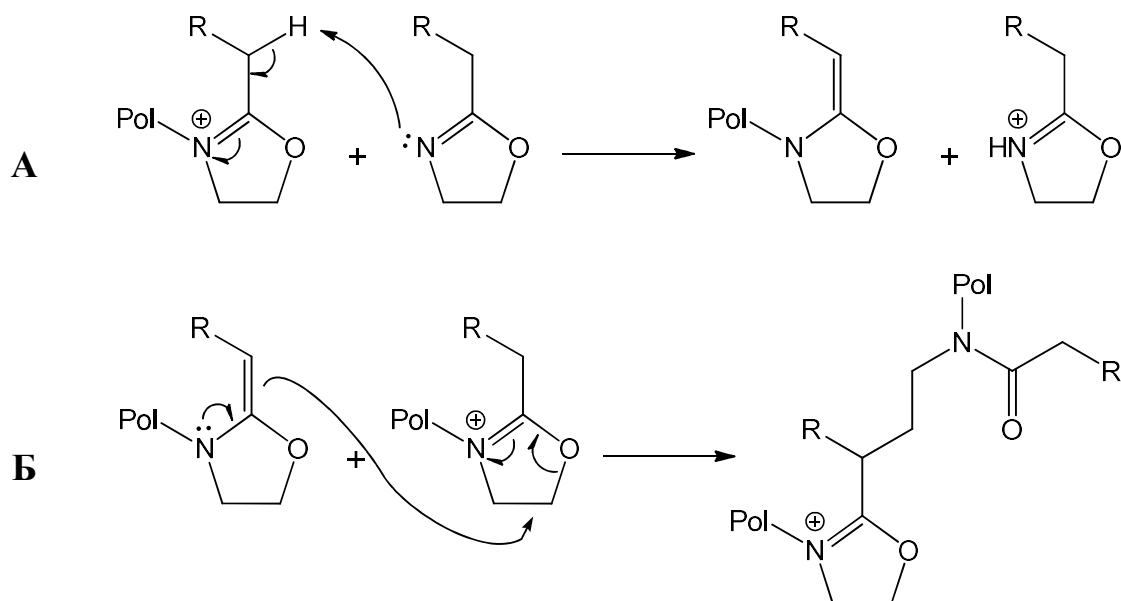


Рисунок 1.6. Реакции передачи цепи при полимеризации 2-алкил-2-оксазолинов [23]. β -Элиминирование протона (А). Сочетание “мёртвой” и активной полимерных цепей (Б).

Kobayashi и Saegusa первыми синтезировали блок-сополимеры сополимеризацией 2-оксазолинов различного строения [26]. Было показано, что живая катионная полимеризация 2-оксазолинов может быть реиницирована добавлением в реакционную смесь второго мономера после полной конверсии первого. Такой метод “пост-полимеризации” позволил легко получать блок-сополимеры с определённой длиной, разными количеством и природой блоков [27].

Nuyken и соавторы подробно исследовали механизм и кинетику реакции обрыва цепи в катионной полимеризации 2-оксазолинов [28]. Было выделено два возможных пути обрыва цепи. Мягкие обрывающие агенты, такие, как вода, преимущественно присоединяются по 2-му положению оксазолинииевого иона, приводя к образованию вторичной аминогруппы и сложноэфирного фрагмента на конце полимерной цепи (**рис.1.7 А**). Более жёсткие обрыватели цепи (N-нуклеофилы, карбоксилаты) нуклеофильно присоединяются по 5-му положению оксазолинииевого иона (**рис.1.7 Б**).

Практика показала, что для обрыва цепей наиболее часто используют пиперидин, морфолин, пиперазин, а также спиртовые растворы щёлочей (NaOH,

КОН), поскольку эти реагенты обеспечивают быстрый и полный обрыв цепей, присоединяясь в 5-м положении оксазолиниевого иона.

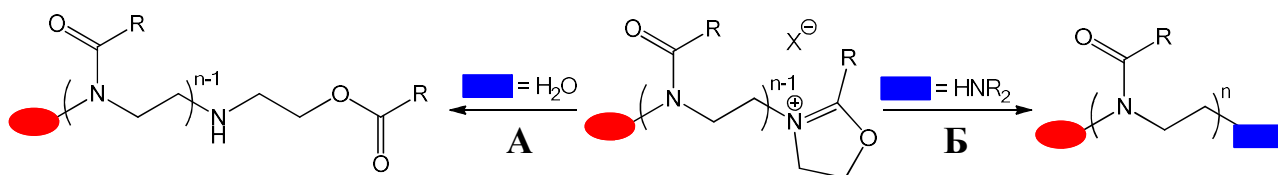


Рисунок 1.7. Механизм реакции обрыва цепи для катионной полимеризации 2-оксазолинов [23]. Присоединение во 2-м положении (А). Присоединение в 5-ом положении (Б).

1.3. Полиоксазолины

Живой характер катионной полимеризации 2-оксазолинов позволяет получать полимерные материалы с уникальными свойствами, используя функциональные инициаторы и обрыватели цепи. Простейшие функциональные инициаторы, содержащие гидрофобные алкильные фрагменты (додецилиодид, октадецилиодид, гексадецилтрифлат) и перфторированные углеводородные радикалы (перфторцетилтрифлат), использовались для синтеза неионогенных полимерных сурфактантов на основе поли(2-метил-2-оксазолин)а [32,33] (**рис. 1.8 А**). Инициаторы, содержащие ненасыщенные углеводородные фрагменты, использовались для получения функционализированных поли(2-оксазолин)ов и их последующего использования в полимераналогичных превращениях. В частности, полиоксазолиновые макромономеры с винильными и стирольными концевыми группами применялись в синтезе амфифильных полимерных щёток и графт-сополимеров (**рис. 1.8 Б**) [34].

Бифункциональные инициаторы могут быть использованы для получения блок-сополимеров совместным применением методов катионной и радикальной полимеризации. Becer и Schubert провели катионную полимеризацию 2-этил-2-оксазолина, иницируемую бромангидридом α -бромизомасляной кислоты. Полученный поли(2-этил-2-оксазолин) с алкилбромидной концевой группой был задействован как макроинициатор для полимеризации стирола методом радикальной полимеризации с переносом атома (ATRP) [35].

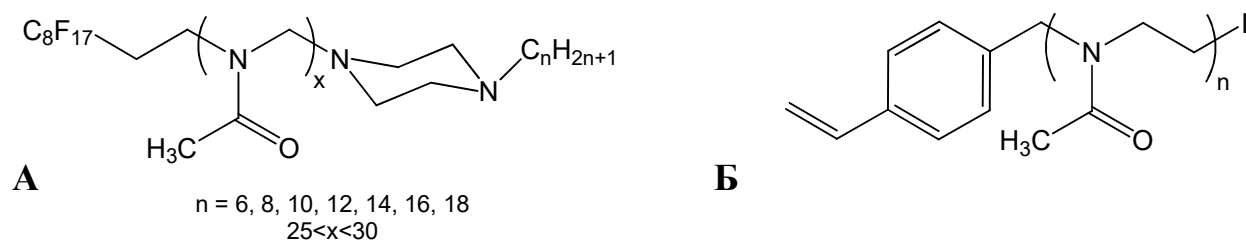


Рисунок 1.8. Структура поли(2-метил-2-оксазолин)ов, функционализированных (А) гидрофобными алкильными и перфторалкильными заместителями [32], (Б) стирольными мономерными звеньями [34].

Использование мультифункциональных инициаторов даёт возможность получать полимеры со строго определённой разветвлённой структурой: звездообразные полимеры, полимерные щётки, графт-сополимеры. Litt и Kobayashi синтезировали звездообразные поли(2-алкил-2-оксазолин)ы с узким молекулярно массовым распределением ($D=1,2$) на основе би-, три-, тетрафункциональных инициаторов аллил- и бензилгалогенидного типа (**рис. 1.9**) [36,37].

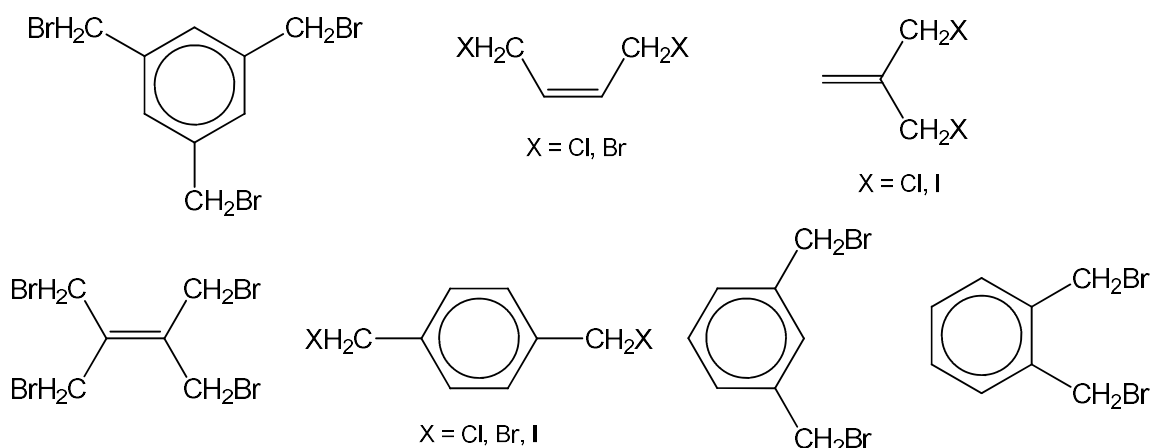


Рисунок 1.9. Мультифункциональные инициаторы аллил- и бензилгалогенидного типа для полимеризации 2-оксазолинов [36,37].

Позднее целый ряд исследований разных научных групп был посвящён синтезу звездообразных поли(2-оксазолин)ов с центрами: пентаэритрит [38,39], порфирин [39,40], β -циклодекстрин [41,42], а также с ядром из функционализированных наночастиц золота [43].

Разнообразные заместители могут быть введены во второе положение оксазолинового кольца, вследствие чего открываются широкие возможности для варьирования свойств синтезируемых поли(2-оксазолин)ов. Показано, что

незамещённый 2-оксазолин а также 2-метил-, 2-этил-, 2-пропил-, 2-изопропил-2-оксазолины полимеризуются с образованием водорастворимых поли(2-алкил-2-оксазолин)ов [6-9,11]. Гидрофобные поли(2-оксазолин)ы можно получить полимеризацией 2-фенил-, 2-перфторалкил-2-оксазолинов и мономеров с длинными алкильными заместителями (C₄-C₉) [10,29,30]. До настоящего времени большое число функциональных 2-замещённых 2-оксазолинов было синтезировано и задействовано в синтезе полимерных материалов различного назначения [31].

Высокий синтетический потенциал химии полиоксазолинов позволил рассматривать их применение в различных областях химической технологии [44]. Были предложены полимерные неионогенные поверхностно-активные вещества (ПАВ) на основе блок-сополимеров 2-оксазолинов [26], химически сшитые гидрогели [45], стабилизаторы полимерных смесей [46], неорганические полимерные гибриды, применяемые для получения пористых силикагелей [47], а также жидкокристаллические полимеры на основе стерически загруженных 2-замещённых 2-оксазолинов [48]. Однако широкого распространения в какой-либо сфере полиоксазолины не получили, и к концу 1980-х годов этот класс полимеров был практически забыт [49]. Возобновившийся и возросший после 2000-х годов интерес к химии полиоксазолинов был вызван открытием ряда их практически важных свойств, таких, как биосовместимость и термочувствительность.

1.4. Термочувствительность полиоксазолинов

Полимеры, реагирующие на изменения температуры внешней среды путём конформационных переходов макромолекул, приводящих, в частности к изменению их растворимости, называют термочувствительными [50]. Растворы таких полимеров (двухкомпонентные системы “полимер-растворитель”) претерпевают фазовое расслоение под действием температуры, образуя гетерогенную систему. Как правило, фазовый переход происходит в узком температурном интервале и его характеризуют точкой помутнения раствора – температурой, при которой светопропускание раствора снижается на заданную величину (10%, 50%). Если фазовое расслоение происходит при повышении температуры, то говорят, что система имеет нижнюю критическую температуру

растворимости (НКТР). НКТР определяется как точка минимума кривой сосуществования фаз на фазовой диаграмме (рис. 1.10). Соответствующая ей концентрация – нижняя критическая концентрация растворимости (НККР).

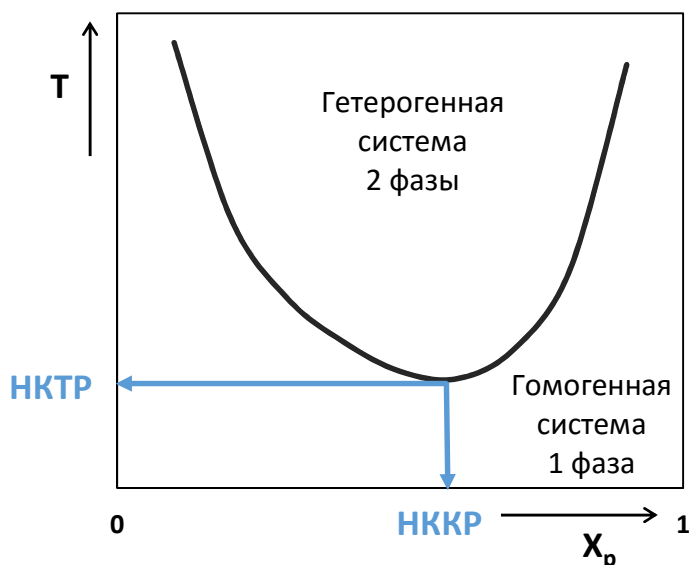


Рисунок 1.10. Фазовая диаграмма двухкомпонентной системы полимер-растворитель, имеющей НКТР. [50].

Ввиду возможного практического применения в медицине и биотехнологии, возрастает интерес к полимерам, которые имеют НКТР в водных растворах при температурах, близких к физиологическим.

В 1988 году Lin и соавторы первыми сообщили о термочувствительности высокомолекулярного поли(2-этил-2-оксазолин)а и существовании НКТР в его водных растворах [51]. Для трёх образцов гомополимеров с массами 2×10^4 г/моль ($D=1,7$), 5×10^4 г/моль ($D=2,4$), 5×10^5 г/моль ($D=3,3$), в растворах с массовыми концентрациями в диапазоне 0,5-20%, наблюдались точки помутнения в интервале температур 61-69°C (рис.1.11). Было показано, что температура фазового расслоения понижается при увеличении молекулярной массы полимера. В свою очередь, нижняя критическая концентрация растворимости практически не зависела от молекулярной массы (изменения в пределах 2-3%), хотя, как отмечено авторами, это может быть связано с широким молекулярно-массовым распределением полученных полимеров.

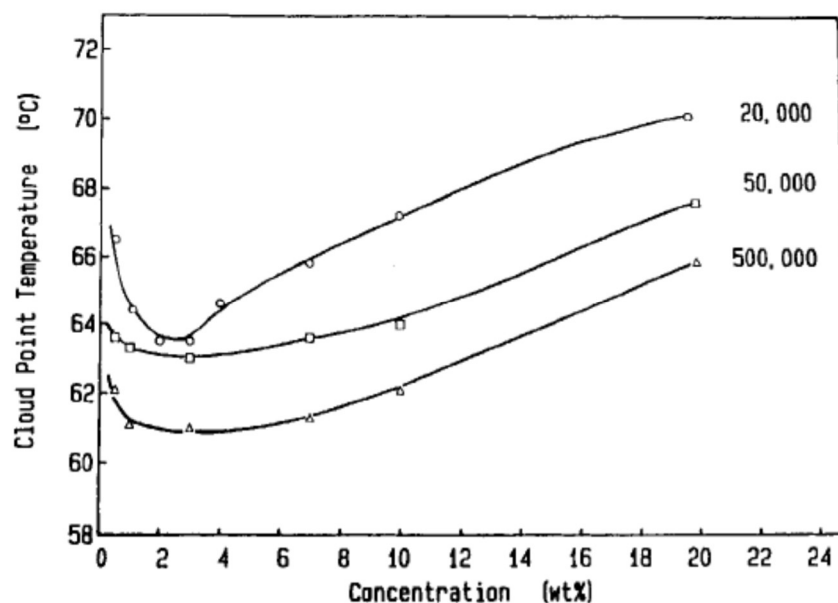


Рисунок 1.11. Зависимость точки помутнения ($^{\circ}\text{C}$) водного раствора от концентрации (масс. %) поли(2-этил-2-оксазолин)а для образцов с молекулярными массами 2×10^4 , 5×10^4 и 5×10^5 г/моль [51].

Du Prez и коллеги исследовали, как меняются термочувствительные свойства поли(2-этил-2-оксазолин)а в зависимости от его молекулярной массы [52]. Было показано, что НККР понижается при увеличении молекулярной массы, устремляясь к нулевой концентрации, что свидетельствует о НКТР первого типа по теории Флори-Хаггинса (предел НККР равен нулю при бесконечно большой молекулярной массе). Также авторы сообщили, что для образцов линейного поли(2-этил-2-оксазолин)а с массой меньше 10^4 г/моль, в водных растворах в диапазоне температур $0-100^{\circ}\text{C}$ точек помутнения не наблюдалось. Для таких низкомолекулярных полимеров фазовое расслоение может наблюдаться лишь при температурах выше 100°C и давлении выше атмосферного.

В 1993 году Chen и его коллеги исследовали водные растворы линейного поли(2-этил-2-оксазолин)а методом светорассеяния [53]. Было определено, что второй вириальный коэффициент A_2 понижается при возрастании температуры, что свидетельствует о наличии отрицательной энтальпии смешения системы полимер-вода. Благоприятный энтальпийный вклад в свободную энергию смешения обусловлен образованием водородных связей между протонами воды и карбонильными атомами кислорода амидных фрагментов поли(2-этил-2-

оксазолин)а. При пониженных температурах происходит гидратация полимерных цепей и проникновение молекул воды внутрь клубков, что способствует растворению полимера. Однако образование водородных связей повышает упорядоченность системы полимер-растворитель, вследствие чего энтропийный вклад в свободную энергию смешения отрицательный (неблагоприятный). По мере увеличения температуры возрастает значение энтропийного вклада, и, при достижении определённой температуры, водородные связи разрушаются. При этом процесс сопровождается частичной дегидратацией полимера, что вызывает фазовое расслоение в системе. Исследование зависимости A_2 от температуры позволило определить θ -температуру для системы поли(2-этил-2-оксазолин)-вода, которая равна 56°C [53].

В 1992 году Uyama и Kobayashi сообщили о термочувствительности линейного поли(2-изопропил-2-оксазолин)а ($M_n=1,67 \times 10^4$ г/моль, $D=1,13$) [54]. Точки помутнения для водных растворов в диапазоне концентраций 0,1-1% находились в интервале температур 35-39°C, близких к температуре тела человека. Winnik и сотрудники показали, что фазовое расслоение раствора поли(2-изопропил-2-оксазолин)а в дейтерированной воде происходит при более низких температурах по сравнению водными растворами, что определяется различием в силе образуемых водородных связей в обоих растворителях [55].

В то время как термочувствительность поли(2-этил-2-оксазолин)а и поли(2-изопропил-2-оксазолин)а уже была подробно исследована, лишь относительно недавно (в 2007 году) было обнаружено, что в водные растворы поли(2-пропил-2-оксазолин)а претерпевают фазовый переходы при температурах, близких к комнатной [56]. Park и Kataoka, исследовали термочувствительность статистических сополимеров 2-этил-, 2-изопропил- и 2-пропил-2-оксазолинов, и определили, что точка помутнения раствора ($c=10$ мг/мл) гомополимера 2-пропил-2-оксазолина составляет 23,8°C ($M_w=1,2 \times 10^4$ г/моль, $D=1,04$). Noogenboom и Schubert установили, что температура фазового расслоения раствора ($c=5$ мг/мл) поли(2-пропил-2-оксазолин)а изменяется в диапазоне 24-43°C в зависимости от его молекулярной массы ($M_w=1,1 \times 10^3$ -

$3,4 \times 10^4$ г/моль) [57]. Позднее было показано, что термочувствительностью обладает также поли(2-циклопропил-2-оксазолин) [58].

Термочувствительные звездообразные поли(2-оксазолин)ы были представлены в ряде исследований. Dworak и коллеги синтезировали звездообразные поли(2-этил-2-оксазолин)ы, используя мультифункциональные инициаторы: 1,1'-биспентаэритрил-гекса(4-нитробензол)сульфонат и гиперразветвлённый поли(глицидол)*пара*-толуолсульфонат [59]. Было показано, что температура фазового расслоения для растворов звездообразных полиоксазолинов на 10-20°C ниже по сравнению с линейными полиоксазолинами, имеющими аналогичную молекулярную массу (рис. 1.12).

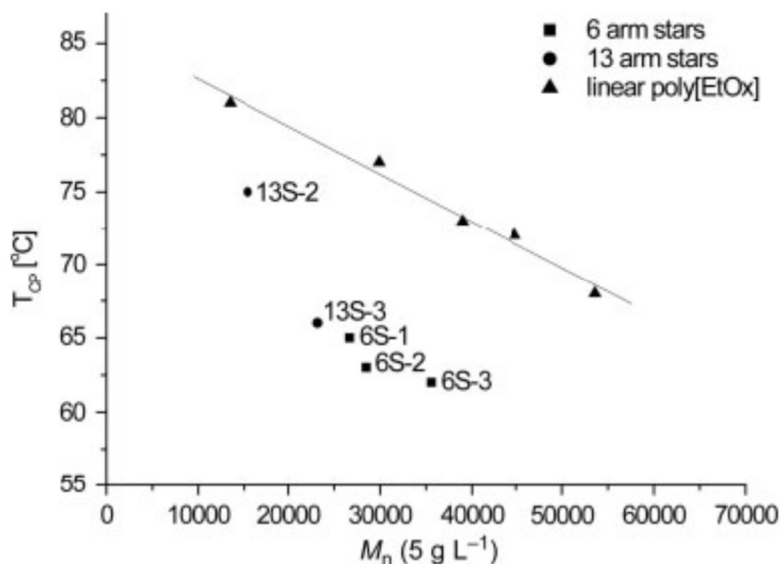


Рисунок 1.12. Зависимость точек помутнения (°C) водных растворов поли(2-этил-2-оксазолин)ов различного строения от их молекулярной массы (г/моль). ■ – звездообразный полимер (6 лучей), ● – звездообразный полимер (13 лучей), ▲ – линейный полимер. Концентрация 5 мг/мл [59].

Lambermont и Hoogenboom синтезировали четырёхлучевые звездообразные поли(2-этил-2-оксазолин)ы, используя в качестве обрывающего агента полипропилениминовый дендример первой генерации. Температура фазового расслоения в водных растворах ($c=5$ мг/мл) полученных полимеров практически не зависела от их молекулярной массы сохраняя значение около 90°C [60].

Brummelhuis и Schlaad синтезировали звездообразные полиоксазолины сшивкой мицелл, состоящих из гидрофобного поли(2-(3-бутинил)-2-оксазолин)ового ядра и гидрофильной оболочки, образованной поли(2-этил-2-оксазолин)овыми блоками. Полученные полимеры имели точки помутнения 60-64°C в водных растворах ($c=1$ мг/мл) [61].

Использование широкого круга функциональных инициаторов, макромономеров и обрывателей цепи позволяет синтезировать полимерные щётки и графт-сополимеры, содержащие термочувствительные полиоксазолины в боковых цепях. David и соавторы первыми сообщили о синтезе термочувствительных графт-сополимеров сополимеризацией N-изопропилакриламида и функциональных поли(2-метил-2-оксазолин)овых макромономеров (**рис. 1.13 А**). Полученные сополимеры имели точки помутнения в водных растворах в интервале 33-37°C (**рис. 1.13 Б**), однако наблюдаемый фазовый переход был связан с термочувствительными свойствами N-изопропилакриламида [62].

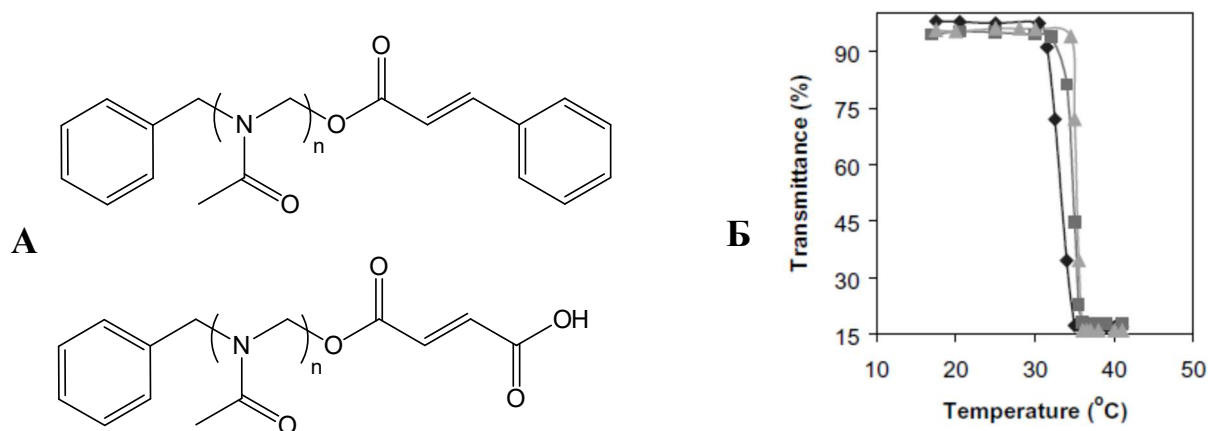


Рисунок 1.13. Макромономеры на основе поли(2-метил-2-оксазолин)а (**А**). Зависимость пропускания (%) водных растворов полимерных щёток от температуры (°C) (**Б**). Концентрация 10 мг/мл [62].

Zhang и Jordan синтезировали термочувствительные полимерные щётки, содержащие поли(2-изопропенил-2-оксазолин) в основной цепи и боковые цепи, полученные полимеризацией 2-этил-, 2-изопропил-2-оксазолинов (**рис. 1.14 А**). Было показано, что водные растворы полимерных щёток имеют точки помутнения 53°C и 27°C соответственно, с узким интервалом фазового перехода [63]. Weber и Schubert синтезировали термочувствительные графт-сополимеры,

состоящие из гидрофобной основной цепи поли(метилметакрилат)а и амфифильных боковых цепей поли(2-этил-2-оксазолин)а (**рис. 1.14 Б**). Было установлено, что, в зависимости от содержания метилметакрилата в основной цепи графт-сополимера (40-80%), точки помутнения водных растворов могут варьироваться в интервале 35-80°C [64].

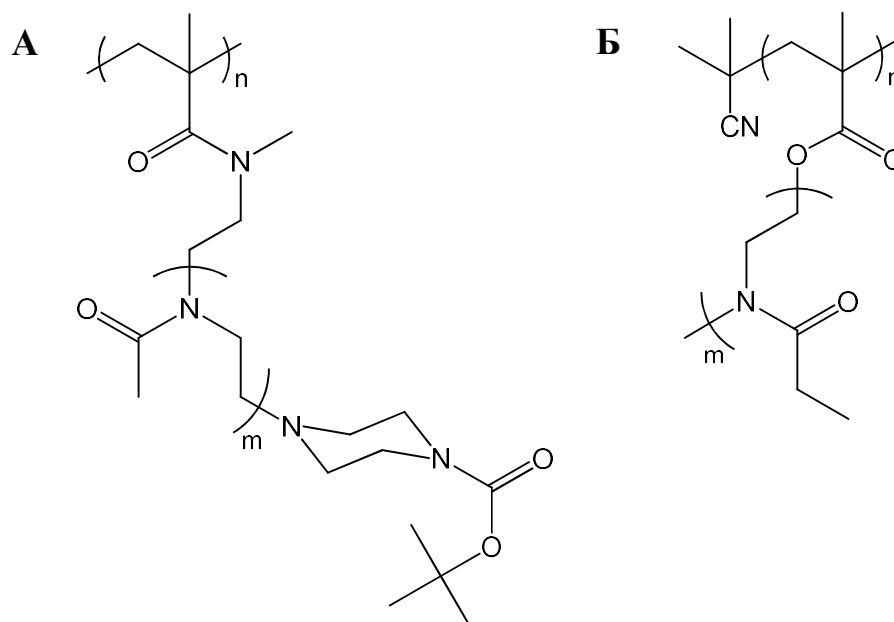


Рисунок 1.14. Структура полимерных щёток на основе поли(2-изопропенил-2-оксазолин)а (**А**) [63]. Структура полимерных щёток на основе поли(метакрилат)а и поли(2-этил-2-оксазолин)а (**Б**) [64].

Во многих областях применения полимерных материалов рабочая среда представляет собой многокомпонентную систему, что заставляет учитывать влияние сторонних компонентов на эксплуатируемые свойства материала. В частности, известно, что присутствующие в водных растворах добавки изменяют температуру фазового расслоения термочувствительных полимеров. Первые исследования по этой теме относятся к влиянию ионов минеральных солей на растворимость полипептидов. В 1888 году Гофмейстер классифицировал катионы и анионы в порядке их способности повышать или понижать растворимость полипептидов [65] (**рис. 1.15**). В дальнейшем было показано, что ряды Гофмейстера применимы и для оценки влияния солей на температуру фазового расслоения растворов термочувствительных полимеров: поли(N-изопропилакриламид)а и поли(этиленгликольметакрилат)а [66,67].

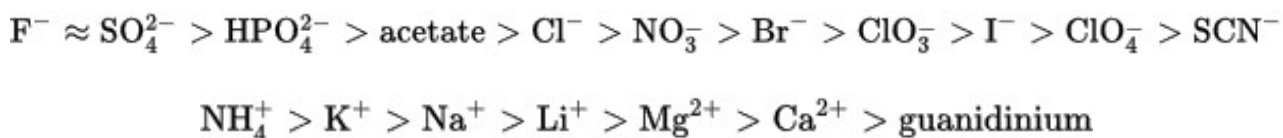


Рисунок 1.15. Ряды Гофмейстера, анионов и катионов, расположенных в порядке усиления гидрофобных взаимодействий в полимерных цепях (понижения растворимости) [65].

В различных исследованиях было установлено, что добавление солей смещает точку помутнения растворов поли(2-оксазолин)ов [51,54,55,61]. Bloksma и Hoogenboom показали, что величина эффекта зависит от гидрофильности полимерной цепи – для более гидрофильного поли(2-этил-2-оксазолин)а диапазон изменения точек помутнения наиболее широк и охватывает почти всю область жидкой воды при атмосферном давлении [68]. Было установлено, что для гидрофобных поли(2-изопропил-2-оксазолин)а и поли(2-пропил-2-оксазолин)а диапазон изменения точек помутнения более узкий (**рис. 1.16**). Кроме того, исследовав влияние солей на термочувствительность полимерных щёток с боковыми поли(2-оксазолин)овыми цепями, авторы пришли к выводу, что архитектура полимеров не влияет на эффект, оказываемый солями серии Гофмейстера.

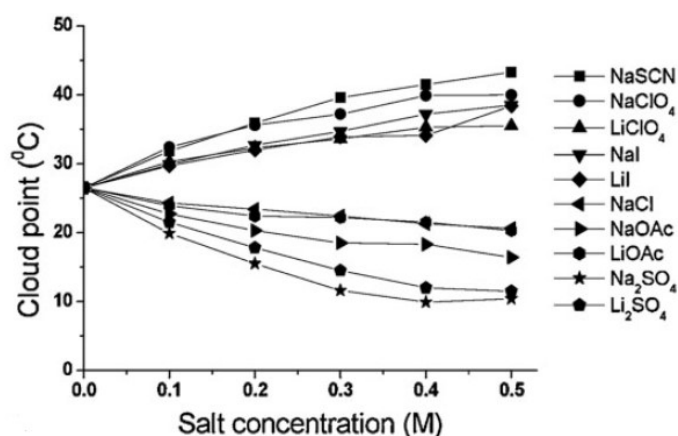


Рисунок 1.16. Влияние солей ряда Гофмейстера на точку помутнения раствора поли(2-пропил-2-оксазолин)а. Зависимость температуры (°C) от концентрации соли (моль/л). Концентрация полимера 5 мг/мл, $M_n=1,1 \times 10^4$ г/моль [68].

Uyama и Kobayashi показали, что при добавлении классических ионогенных ПАВ: додецилсульфата натрия и додецилтриметиламмоний

хлорида, точка помутнения раствора поли(2-изопропил-2-оксазолин)а повышается [54].

pH-Чувствительность поли(2-оксазолин)ов может проявляться при наличии в их структуре групп, проявляющих кислотные или основные свойства. На примере звездообразного поли(2-этил-2-оксазолин)а было показано, что введение аминогрупп или карбоксильных функций в структуру ядра повышает температуру фазового расслоения раствора в условиях, когда эти группы находятся в заряженном состоянии (pH=3 для аминогрупп, pH=11 для карбоксильных групп) [61].

Живой характер полимеризации 2-оксазолинов позволяет функционализировать α - и ω -концы полимерных цепей концевыми группами с различной степенью гидрофильности, что позволяет изменять их термочувствительные свойства. Очевидно, что строение концевых групп будет оказывать наибольшее влияние на термочувствительность короткоцепных полимеров. Показано, что функционализация полимерных цепей гидрофобными группами: нонил [69], акрилат [70], октадецил [71], понижает температуру фазового расслоения растворов поли(2-оксазолин)ов. Соответственно, для повышения температуры фазового расслоения в концы полимерных цепей могут быть введены полярные или ионогенные группы, либо более гидрофильные полимерные блоки. Известно, что к повышению температуры фазового расслоения раствора поли(2-изопропил-2-оксазолин)а ($M_n=3 \times 10^3$ г/моль) приводит использование в качестве обрывателя цепи пиперазина вместо пиперидина а также модификация концов полимерной цепи короткими поли(2-метил-2-оксазолин)овыми блоками ($P=3$) [69].

Было показано, что мощным инструментом, позволяющим регулировать термочувствительность полиоксазолинов в широком диапазоне температур, является сополимеризация 2-алкил-2-оксазолинов разного строения, приводящая к получению градиентных и статистических сополимеров. Park и Kataoka установили, что для градиентных сополимеров 2-этил- и 2-изопропил-2-оксазолинов с увеличением мольной доли 2-этил-2-оксазолина НКТР возрастает линейно в диапазоне 38-67°C (рис.1.17 А) [72]. Использование в качестве сомономеров 2-пропил-2-оксазолина позволяет получать градиентные и

статистические сополимеры с НКТР, изменяющейся в ещё более широком диапазоне (24-75°C), с узким интервалом фазового перехода (**рис. 1.17 Б**) [73].

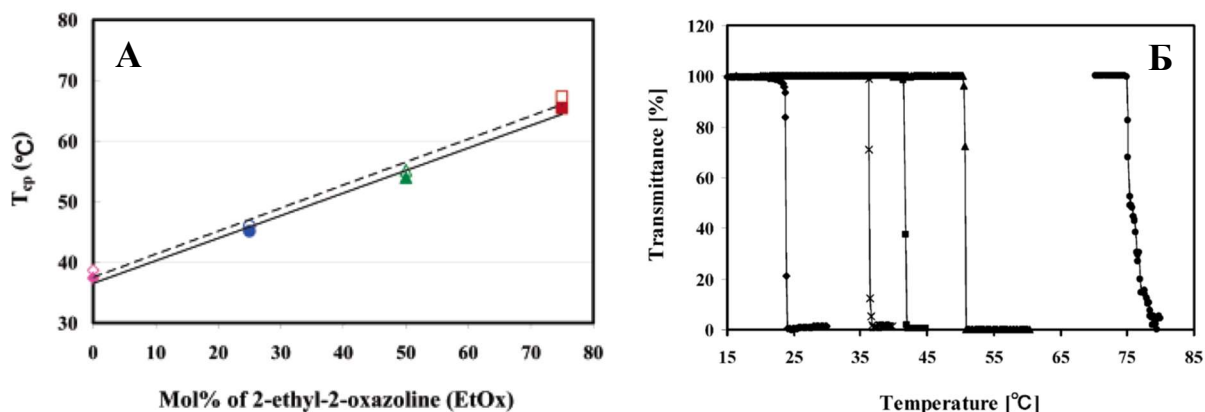


Рисунок 1.17. Зависимость температуры (°C) помутнения водных растворов градиентных сополимеров 2-этил- и 2-изопропил-2-оксазолинов от мольной доли 2-этил-2-оксазолина в сополимере (%) (А). Концентрация: 10 мг/мл. $M_w=8 \cdot 10^3$ г/моль, $D=1,02$. [72]. Зависимость светопропускания (%) водных растворов градиентных сополимеров 2-этил-, 2-пропил-, 2-изопропил-2-оксазолинов от температуры (°C) (Б). Концентрация: 10 мг/мл [73].

Huber и Jordan сообщили о сополимеризации 2-пропил-, 2-изопропил-, 2-бутил-, 2-нонил-2-оксазолинов ($P=25$, $D=1,1-1,3$) [74]. Использование сомономеров с более длинными гидрофобными заместителями позволило варьировать температуру фазового расслоения растворов сополимеров в диапазоне 9-46°C, при этом ширина фазового перехода по температурной шкале не превышала 1-2°C.

Таким образом, на примере большого числа работ было показано, что в случае поли(2-алкил-2-оксазолин)ов температура фазового расслоения водного раствора может быть установлена в широком диапазоне температур несколькими способами: использованием мономеров различной структуры, изменением гидрофобно-гидрофильного баланса полимера при введении сомономеров и функциональных концевых групп, варьированием молекулярной массы, получением полимеров разной топологии, введением в раствор функциональных добавок. Линейная зависимость НКТР от состава статистических и градиентных сополимеров 2-оксазолинов а также узкий интервал фазового перехода (1-2°C) дают возможность точно отрегулировать

температуру помутнения растворов полимеров в области температуры тела человека (35-41°C). Вышеупомянутые достоинства позволяют рассматривать практическое применение полиоксазолинов в медицине и биотехнологии.

1.5. Биомедицинское применение полиоксазолинов

В 1989 году Goddard продемонстрировал биосовместимость поли(2-метил-2-оксазолин)а на мышах [75]. При внутривенном введении радиоактивно меченых (^{125}I) образцов полимер быстро выводился из кровеносной системы без существенного накопления в каких-либо органах. Dejardin и соавторы сообщили, что блок-сополимеры 2-метил-2-оксазолина и этиленгликоля, нанесённые на стеклянную подложку, снижают адгезию компонентов крови: тромбоцитов и фибриногена [76]. Chung и соавторы выяснили, что тонкий слой поли(2-этил-2-оксазолин)а, нанесённый на полиуретановую плёнку снижает адгезию тромбоцитов с той же эффективностью что и слой полиэтиленгликоля [77]. Кроме того, показано, что поли(2-этил-2-оксазолин) в составе гидрогелей увеличивает жизнеспособность внедрённых в них клеток [78]. Таким образом, было установлено, что водорастворимые поли(2-алкил-2-оксазолин)ы не вызывают иммунного отклика в организме, а по биосовместимости и характеру распределения в тканях и органах сходны с полиэтиленгликолем, который является одним из наиболее изученных в настоящее время, разрешённых к использованию в медицине биосовместимых полимеров [79].

Одним из перспективных применений биосовместимых полимеров является их использование в системах контролируемой доставки и извлечения лекарственных препаратов в организме человека. Сопряжение полимерных носителей с лекарственными препаратами и иными функциональными объектами (люминесцентные и радиоактивные метки, генетический материал) – широко применяемый подход, позволяющий увеличить растворимость препарата, снизить его токсичность, повысить период циркуляции в организме, а также снизить иммунный отклик. Первая попытка получить конъюгат поли(2-оксазолин)-пептид была предпринята в 1990 году, о чём сообщили Miyamoto и Saegusa [80]. Линейные поли(2-метил-2-оксазолин) и поли(2-этил-2-оксазолин) были связаны с ферментом каталазой через амидную связь. Было показано, что ферментативная активность конъюгата сохраняется в водной среде и

органических растворителях. Luxenhofer и его коллеги синтезировали полимерный конъюгат, состоящий из поли(2-этил-2-оксазолин)а, RGD-пептида (аргинилглициласпарагиновая кислота) и хелатирующих макроциклических лигандов в качестве концевых групп (**рис. 1.18**) [81]. Было предложено использовать комплексы полученного конъюгата с радионуклидами для диагностики онкологических заболеваний.

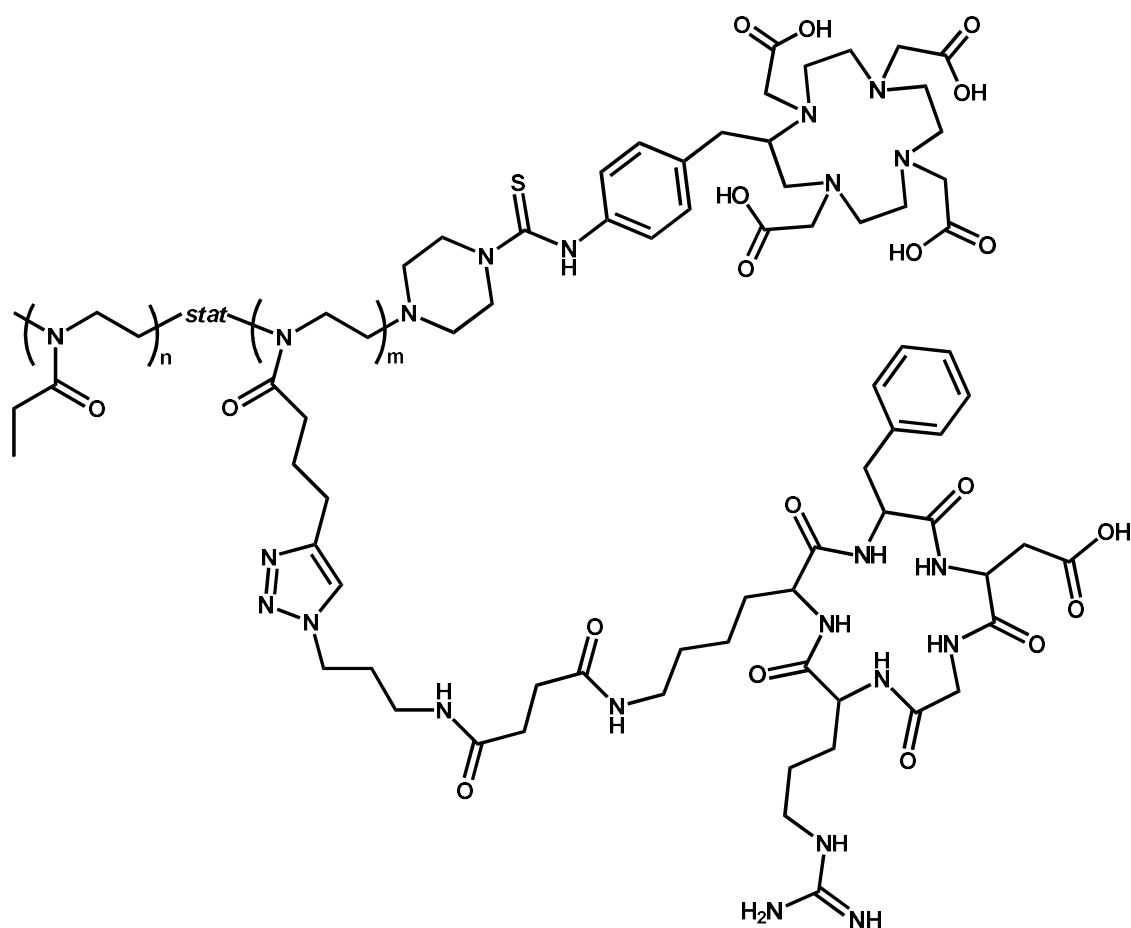


Рисунок 1.18. Полимерный конъюгат на основе поли(2-этил-2-оксазолин)а и аргинилглициласпарагиновой кислоты [81].

Использование полиоксазолинов в областях, где возможно воздействие ионизирующей радиации на полимерные материалы, в частности для доставки радионуклидов, является вполне обоснованным, поскольку были проведены соответствующие исследования. Sedlaček и соавторы показали, что облучение поли(2-алкил-2-оксазолин)ов ионизирующей радиацией (β^-) не оказывает существенного влияния на их характеристики, такие, как гидродинамический радиус, степень сшивки, термочувствительность (**рис. 1.19**) [82].

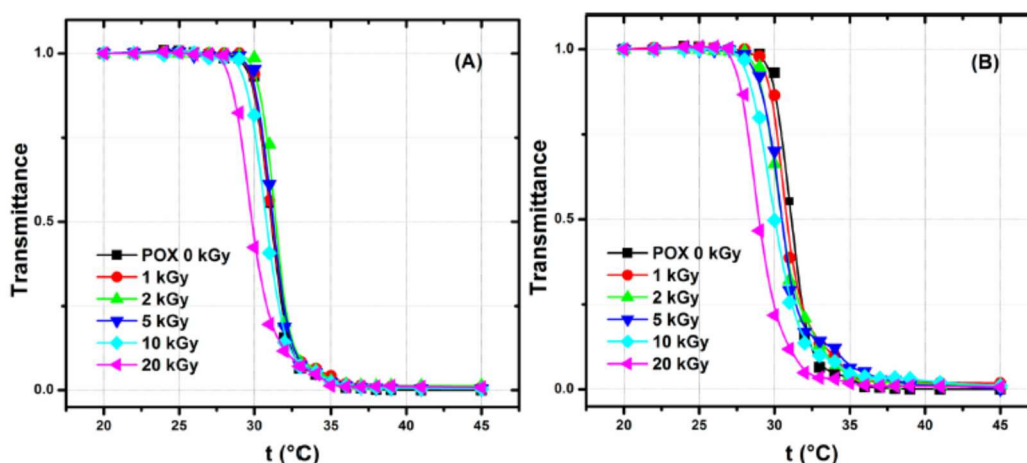


Рисунок 1.19. Влияние β^- ионизирующего излучения на термочувствительность статистического сополимера 2-изопропил- и 2-бутил-2-оксазолинов. Зависимость светопропускания (%) от температуры. Дозы облучения образцов: от 1 до 20 кГр. Растворы образцов облучались при температурах 2°C (А), и 60°C (Б) [82].

Viegas и сотрудники синтезировали полимерные конъюгаты на основе поли(2-этил-2-оксазолин)а и некоторых модельных биомолекул, в частности инсулина [83]. Эффективность снижения уровня глюкозы в крови для полимерного конъюгата инсулина была исследована *in vivo* на крысах линии Спрег-Дуули (Sprague-Dawley rats). На **рис. 1.20** изображены зависимости уровня сахара в крови от времени при введении обычного инсулина, препарата длительного действия *insuline glargine* и полимерного конъюгата инсулина. Из сравнения видно, что модификация инсулина поли(2-этил-2-оксазолин)ом вносит эффект пролонгированного действия препарата.

Целый ряд исследований посвящён использованию полиоксазолин-функционализированных липосом и мицеллярных агрегатов на основе блок-сополимеров 2-оксазолинов для доставки и извлечения лекарственных препаратов. Woodle и Zalipsky показали, что модификация липосом на основе дистеарилфосфатидилэтаноламина линейными поли(2-алкил-2-оксазолин)ами повышает период их циркуляции в кровеносной системе и защищает от распознавания иммунной системой [84]. Jeong и коллеги исследовали возможность использования мицелл на основе поли(2-этил-2-оксазолин-блок-ε-капролактон)а для доставки гидрофобного лекарственного препарата

паклитаксела (paclitaxel) [85]. Было установлено, что сами мицеллы обладают низкой цитотоксичностью, в то время как агрегаты с внедрённым в их структуру паклитакселом ингибируют пролиферацию клеток карциномы *in vitro*.

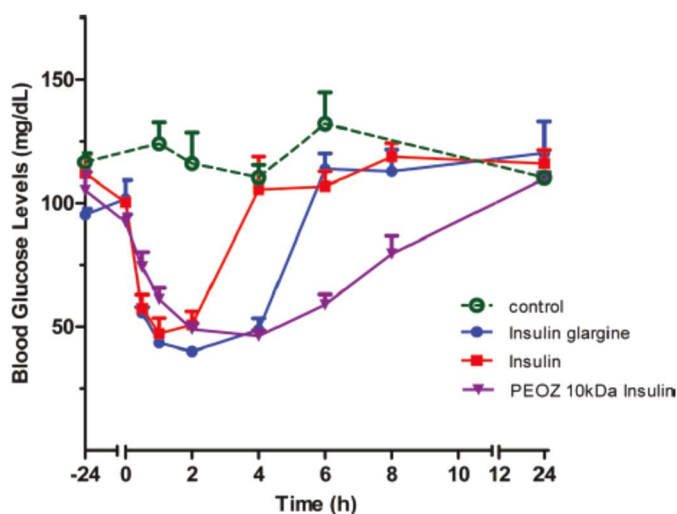


Рисунок 1.20. Зависимость уровня сахара в крови крыс Спрег-Доули (мг/дл) от времени при подкожном введении: ● – инсулина, ■ – препарата insuline glargine, ▼ – полимерного конъюгата инсулина. ○ – Контрольная зависимость [83].

Wang и Hsiue установили, что мицеллы на основе триблок-сополимера 2-этил-2-оксазолина и L-лактида одновременно обладают термо- и pH-чувствительностью [86]. На примере лекарственного препарата доксорубицина (doxorubicin) было показано, что при pH=5 происходит его быстрое извлечение из мицелл, а при pH=7,4 диффузия препарата заторможена [87]. Предложен механизм процесса извлечения, в соответствии с которым в кислой среде полиоксазолиновые цепи протонируются, что приводит к увеличению объёма мицелл (**рис.1.21**). Снижение плотности мицеллярных агрегатов ускоряет диффузию препарата. Поскольку известно, что для раковых клеток характерна повышенная кислотность среды, использование pH-чувствительных мицелл может быть позиционировано как перспективный метод контролируемой доставки и селективного извлечения лекарственных препаратов.

Среди других работ рассматривалось применение поли(2-алкил-2-оксазолин)ов в качестве компонентов носителей генетического материала и как полимеров бактерицидного действия [88,89,90].

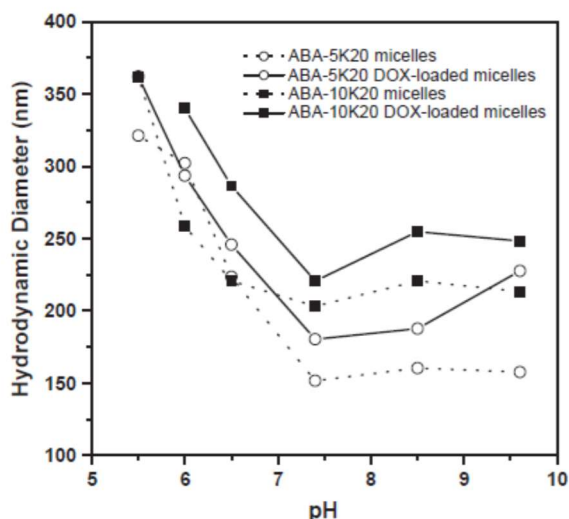


Рисунок 1.21. Зависимость гидродинамического диаметра (нм) от pH раствора для мицелл на основе триблок-сополимера L-лактида и 2-этил-2-оксазолина, ○ — пустых, ■ — заполненных доксорубицином [87].

1.6. Термочувствительность в системах доставки лекарств

Ввиду того, что термочувствительность поли(2-оксазолин)ов поддаётся тонкому регулированию в области физиологической температуры тела человека, это свойство могло бы быть использовано для селективного извлечения лекарственных препаратов и локализации их действия в определённых участках тканей и органов. Интерес к разработке термочувствительных систем доставки лекарств вызван развитием такого метода лечения онкологических заболеваний, как гипертермия. Лечебная гипертермия – метод, при котором тело пациента, его участки, отдельные органы подвергаются воздействию высокой температуры (свыше 39°C), в результате чего повышается эффективность применения химиотерапии [91,92,93]. Использование термочувствительных полимерных материалов в системах контролируемой доставки лекарств совместно с лечебной гипертермией в перспективе позволяет повысить эффективность химиотерапии по ряду факторов, таких, как снижение токсичности лекарственного препарата, возможность целевой доставки, селективность извлечения препарата в органе-мишени.

Большинство исследований в области термочувствительных систем доставки лекарств относятся к применению гомо- и сополимеров N-замещённых акриламидов в форме гелей [94,95] или самособирающихся ансамблей: мицелл

[96], липосом [97]. Одна из первых работ, посвящённых целевой доставке биологически активных веществ (БАВ) на термочувствительном полимерном носителе, выполнялась под руководством Платэ [98]. Были синтезированы сополимеры акриламида, N-изопропилакриламида и N-акрилоилфталимида с НКТР в водных растворах в диапазоне 36-40°C. Модельные ферменты, трипсин и пероксидаза хрена, были иммобилизованы на полимерном носителе реакцией пептидных аминогрупп с фталимидным фрагментом полимерной цепи (рис. 1.22).

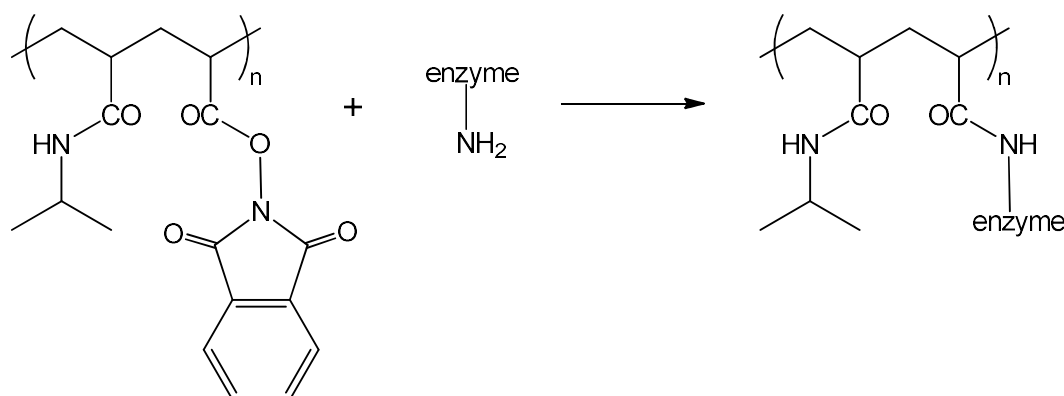


Рисунок 1.22. Иммобилизация фермента на термочувствительном полимерном носителе [98].

В работе была исследована активность иммобилизованных ферментов и смоделирован процесс целевой доставки трипсина в область с повышенной температурой. Авторы пришли к выводу, что ферменты, закреплённые на термочувствительных полимерных носителях, могут успешно использоваться для доставки и накопления в органе-мишени, имеющем повышенную температуру.

Ряд исследований был посвящён ковалентно сшитым поли(N,N'-замещённым акриламидам) [94,95]. В термочувствительных полимерных гелях происходит резкое снижение степени набухания при нагревании их до температуры фазового расслоения растворов соответствующих линейных полимеров. Показано, что изменение степени набухания геля под действием температуры может быть использовано для регулирования скорости высвобождения лекарственных препаратов из полимерной матрицы. При низких температурах высвобождение протекает с некоторой эффективной скоростью, в то время как при нагревании полимерного носителя диффузия препарата

прекращается в связи со сжатием и частичной дегидратацией геля (**рис. 1.23**) [94].

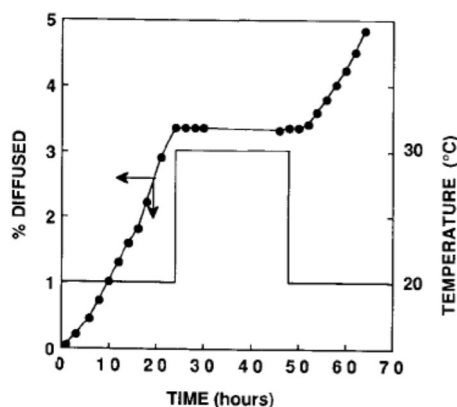


Рисунок 1.23. Зависимость доли извлечённого из полимерного геля инсулина (%) от времени (ч) в условиях ступенчатого изменения температуры. Полимерная матрица: сшитый сополимер N-изопропиламида и бутилметакрилата (95:5). Среда: водный раствор PBS (pH 7,4). [94].

Chtryt и Ulbrich [99] в 2001 году предложили систему доставки лекарственного препарата доксорубина с контролируемым извлечением под действием температуры и pH среды. В основе системы был использован термочувствительный тройной сополимер N-изопропилметакриламида, N-пропилметакриламида и 4-нитрофенил-N-метакрилоилглицилглицината (**рис. 1.24**).

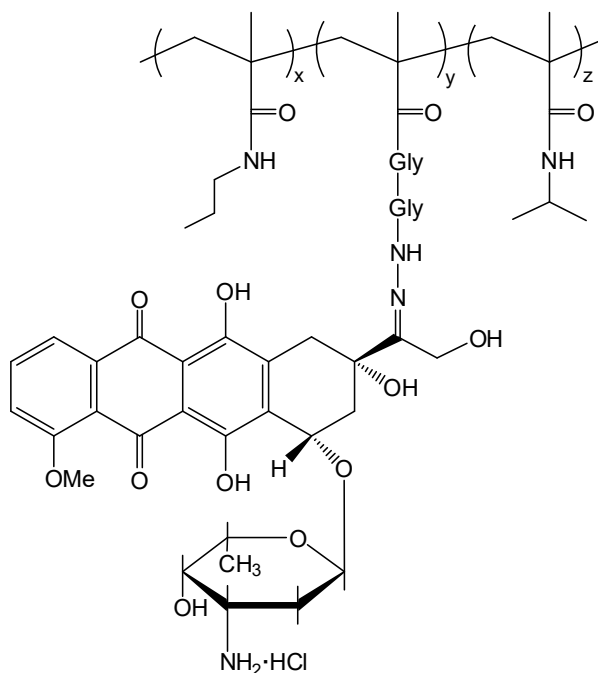


Рисунок 1.24. Полимерный конъюгат доксирубина [99].

Сомономеры были подобраны исходя из требований биосовместимости получаемого полимера и наличия точки помутнения вблизи температуры тела человека. 4-нитрофенильные группы в боковых фрагментах полимерной цепи были подвергнуты гидразинолизу, после чего молекулы доксорубина были присоединены к полимеру рН-чувствительной гидразонной связью. Полученный полимерный конъюгат в водном растворе массовой концентрацией 0,05% при рН=7,4 обладал точкой помутнения 41°C. Было показано, что доксирубицин эффективно извлекается из полимерного конъюгата в растворах, близких по кислотности с внутриклеточной жидкостью (рН=5). Кроме того, фазовое расслоение в растворе при температурах выше 41°C не оказывает негативного влияния на извлечение лекарственного препарата. Было отмечено, что после извлечения доксорубина точка помутнения тройного сополимера повышается до 50°C, что позволяет выводить полимерный материал из организма в условиях локальной гипертермии.

Meuer и соавторы предложили использовать в качестве векторов для доставки препаратов к опухолям термочувствительные полипептиды структуры эластина (повторяющаяся последовательность Val-Pro-Gly-Xaa-Gly) [100]. Были синтезированы полипептиды, имеющие температуру фазового расслоения водных растворов около 41°C, с интервалом перехода, не превышающим 2 °C. Была изучена возможность доставки радиоактивно и флуоресцентно меченых пептидных векторов и их агрегации под действием температуры *in vivo*: в человеческих опухолях, имплантированных в тела мышей. Исследования методами флуоресцентной микроскопии (рис. 1.25) и радиоактивного мечения показали эффективность применения лечебной гипертермии для локализации термочувствительных конъюгатов в твёрдых опухолях.

Хотя термочувствительность поли(2-оксазолин)ов была достаточно подробно изучена [50], в немногих исследованиях были предложены системы доставки лекарств, эксплуатирующие это свойство. Так, Hruby и коллеги предложили использовать термочувствительные мицеллы на основе триблок-сополимера 2-метил-, 2-изопропил-, 2-бутил-2-оксазолинов в качестве системы доставки радионуклидов [101]. Wang и соавторы сообщили об использовании золь-гель процесса для загрузки биологически активного вещества в матрицу

биodeградируемого геля на основе термочувствительного блок-сополимера 2-этил-2-оксазолина и ϵ -капролактона [102].

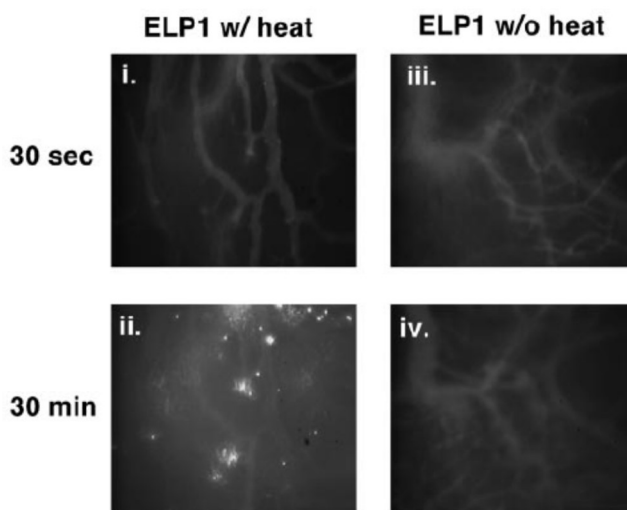


Рисунок 1.25. Флуоресцентные микрофотографии опухолевых тканей через 30 сек и 30 мин после введения флуоресцентно меченых пептидных векторов. Изображения i, ii – с нагреванием до 42°C; iii, iv – без нагревания. Изображение ii демонстрирует агрегацию термочувствительных полипептидов *in vivo*. [100].

Представляет интерес применение поли(2-оксазолин)ов для комплексования и доставки биологически активных веществ, лекарственных препаратов, радионуклидов и флуоресцентных меток с возможностью их извлечения под действием температуры, близкой к физиологической. Подразумевается, что доставляемое низкомолекулярное соединение должно быть прикреплено к полимерному носителю ковалентно или за счёт каких-либо других взаимодействий. В настоящей работе предложено использовать для этих целей звездообразные поли(2-оксазолин)ы, содержащие в качестве центра ветвления каликсареновый макроцикл.

1.7. Каликсарены

Каликсарены представляют собой циклические олигомеры, состоящие из фенольных фрагментов, связанных метиленовыми мостиками (**рис. 1.26**). Термин “каликс[n]арен” был введён в литературу Гютше (Gutche) с сотрудниками в 1978 году [103]. “Каликс”, от греческого “чаша”, свидетельствует о специфической, корзиноподобной форме макроцикла. “Арен”

говорит о наличии ароматических циклов в структуре молекулы, [n] указывает на размер макроцикла.

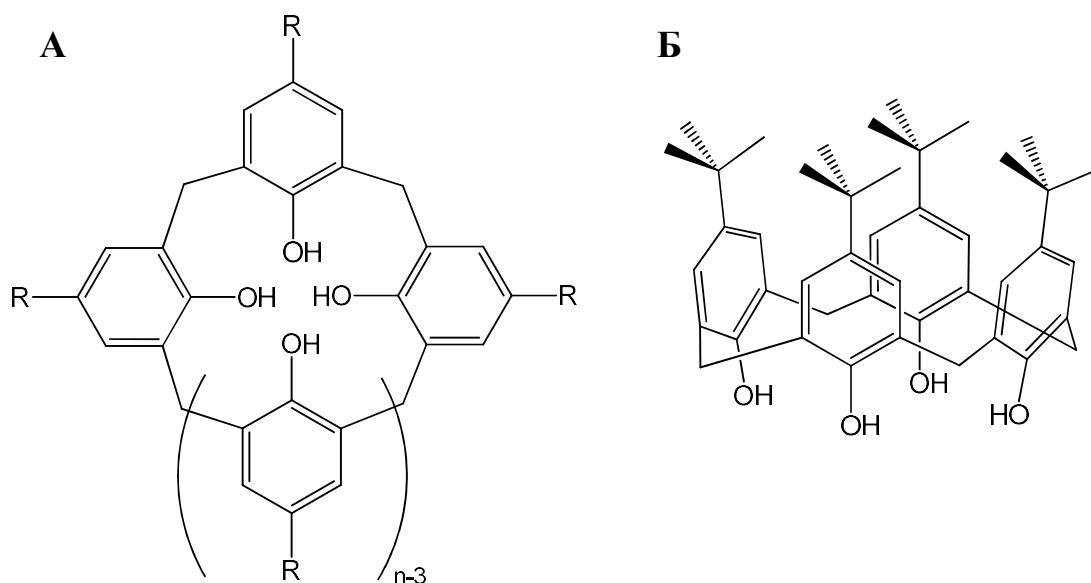


Рисунок 1.26. Структура каликс[n]аренов в проекции на плоскости (А). Объёмная структура каликс[4]арена в конформации конус (Б).

Первые сведения об образовании циклических тетрамеров при взаимодействии фенола с формальдегидом датируются 1952 годом (Цинке и соавторы) [104]. В конце 1970-х годов Гютше показал, что в результате конденсации *n*-трет-бутилфенола с формальдегидом образуются смеси циклических олигомеров с различными размерами цикла ($n=4, 6, 8$) – каликс[n]арены [103]. В настоящее время известен подход к синтезу разнообразного числа каликсаренов с различными мостиковыми группами (C, S) и размерами цикла ($n=4-20$) [105]. Наибольшее распространение получили производные каликс[4], каликс[6] и каликс[8]аренов.

В составе классических каликсаренов можно выделить верхний, центральный кольцевой обод и нижний обод, образованные трет-бутильными заместителями в *пара*-положении, ароматическими ареновыми фрагментами и гидроксидными или алкоксидными заместителями в нижнем положении макроцикла соответственно [106]. В совокупности данные структурные фрагменты формируют внутреннюю полость молекулы каликсарена, в которую могут проникать молекулы органических соединений. Было показано [107], что каликсарены образуют соединения включения типа “гость-хозяин” с

низкомолекулярными органическими веществами, а в депротонированной форме способны извлекать катионы щелочных металлов из водного раствора [108].

Благодаря способности к комплексообразованию, а также коммерческой доступности и возможности последующей функционализации по верхнему и нижнему ободам, каликсарены находят широкое применение в различных отраслях промышленности и химической технологии. В частности, производные каликсаренов предлагалось использовать как рецепторы для извлечения катионов металлов [109], системы очистки сточных вод от химического загрязнения [110,111], системы гетерогенного катализа [112].

Значительный интерес к каликсаренам сосредоточен в области их биомедицинского применения в связи с возможностью их комплексообразования с биологически активными молекулами. Более того, низкая токсичность каликсаренов позволяет эксплуатировать их свойства в живых средах [113]. Показано, что каликсареновые производные могут использоваться для моделирования систем молекулярного распознавания, в частности, выступать в качестве аналогов транспортных белков [114]. Рассматривается применение функционализированных каликсаренов в качестве биосенсоров [115], и в системах доставки лекарственных препаратов [116]. Отдельная группа исследований посвящена использованию биологически активных каликсареновых производных как самостоятельных лекарственных препаратов, поскольку известно, что некоторые препараты на основе каликсаренов проявляют противотуберкулёзную [117], противовирусную [118], противораковую [119] активности.

Несмотря на широкие возможности применения каликсаренов в медицине и биотехнологии, существует проблема их эксплуатации в водной среде [113]. Гидрофобная природа структурных фрагментов простых каликсаренов приводит к крайне низкой их водорастворимости. Таким образом, для использования функциональных производных каликсаренов в водных растворах должны быть приложены значительные усилия, чтобы получить их в водорастворимом виде. С 1980-х годов были разработаны различные методы получения водорастворимых каликсареновых производных: наиболее часто

использовались карбоксилатные, фосфатные, сульфонатные и аммониевые функции [113].

1.8. Звездообразные полиоксазолины с каликсареновым ядром

В настоящей работе рассмотрен новый подход к получению водорастворимых каликсареновых производных на примере функционализации каликс[8]арена амфифильными поли(2-оксазолин)овыми лучами по схеме “прививка от” (“grafting from”). Идея получения звездообразных поли(2-оксазолин)ов с каликсареновым ядром основывается на возможности использования живого характера полимеризации 2-оксазолинов для получения полимеров определённой структуры, с заданной молекулярной массой (рис. 1.27).

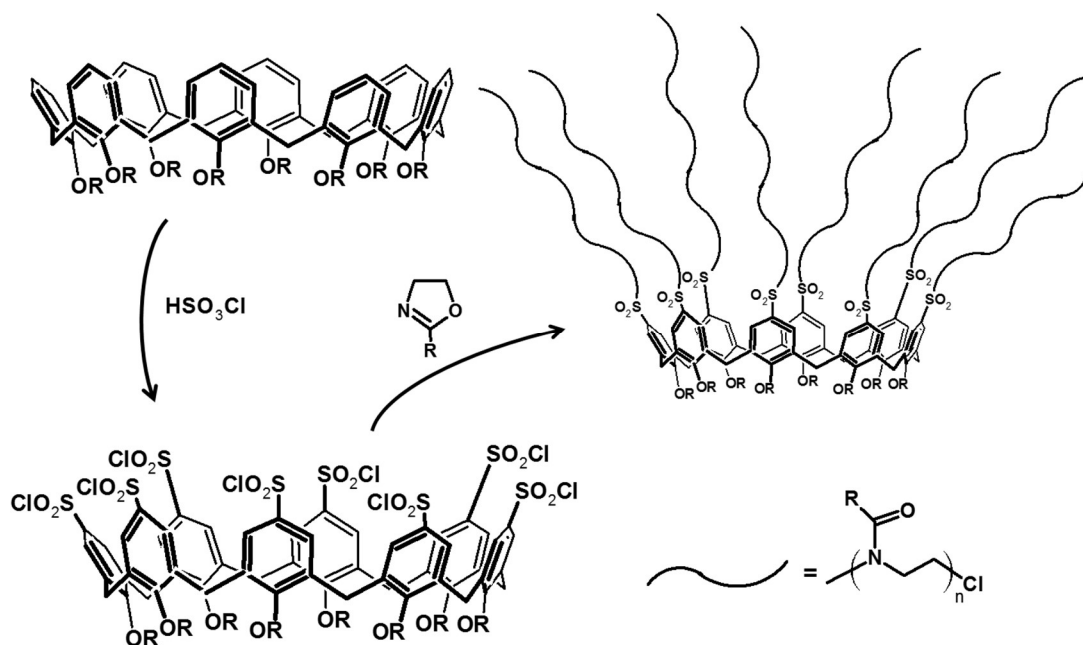


Рисунок 1.27. Схема получения звездообразных поли(2-оксазолин)ов с каликс[8]ареновым ядром.

В качестве инициаторов предложено использовать сульфонилхлориды каликсаренов, поскольку ранее было показано, что ароматические сульфонилгалогениды являются эффективными инициаторами катионной полимеризации 2-оксазолинов [21]. Кроме того, известно, что сульфонилхлоридные группы могут быть легко введены в структуру ароматических соединений, в частности в арильные фрагменты каликсареновых макроциклов [120].

Известно, что звездообразные амфифильные блок-сополимеры с каликсареновым ядром могут быть получены методами контролируемой радикальной полимеризации [121,122], однако синтетические возможности этого подхода ограничены, поскольку может быть задействовано лишь малое количество мономеров. Звездообразные поли(2-оксазолин)ы на основе каликс[8]арена, функционализированного в нижнем ободе, уже были синтезированы [123], кроме того, была исследована их термочувствительность [124]. Целью же данной работы является получение звездообразных поли(2-оксазолин)ов нового типа, с использованием в качестве инициатора сульфохлорированного каликс[8]арена, определение их молекулярно-массовых характеристик и исследование термочувствительности.

2. Экспериментальная часть

Сульфолан (Aldrich) был перегнан в вакууме. 2-этил-2-оксазолин (Aldrich) был выдержан над гидридом кальция и перегнан. 2-изопропил-2-оксазолин (Aldrich) был перегнан над металлическим натрием. N-бензил-N-трибутиламмоний хлорид был очищен от воды кипячением в бензоле с насадкой Дина-Старка.

Спектры ^1H ЯМР были получены на приборе Bruker AVANCE (400 МГц) (Bruker, США) для растворов в дейтерированном хлороформе или диметилсульфоксиде, химические сдвиги отсчитывали относительно сигналов растворителя. УФ-спектры были получены на спектрофотометре СФ-256 (ЛОМО ФОТОНИКА, Россия). Для диализа использовали диализные мешки “CellaSep” с MWCO 3000 D.

2.1 Синтез инициатора

Получение 5,11,17,23,29,35,41,47-окта(трет-бутил)-49,50,51,52,53,54,55,56-окта(гидрокси)каликс[8]арена [125]

В колбу, снабжённую механической мешалкой, насадкой Дина-Старка и обратным холодильником, поместили 50 г (0,33 моль) *пара-трет-бутил*фенола, 17,5 г (0,55 моль) параформальдегида, 1 мл (0,01 моль) 10 моль/л раствора гидроксида натрия, 300 мл *орто*-ксилола. Смесь нагрели до кипения и перемешивали в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровали, промыли поочерёдно 200 мл порциями толуола, диэтилового эфира, ацетона, воды, высушили. Продукт растворили в 800 мл кипящего хлороформа, после чего отфильтровали через бумажный фильтр. Около 200 мл растворителя отогнали, раствор охладили до комнатной температуры. Выпавший белый мелкодисперсный осадок отфильтровали. Выход: 16,8 г (31 %). ТСХ: элюент – петролейный эфир/дихлорметан (1:1), $R_f=0,82$ (лит. $R_f=0,85$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ (м.д.) 9,63 (s, 8H), 7,18 (s, 16H), 4,38 (d, 8H), 3,49 (d, 8H), 1,23 (s, 72H).

Получение 49,50,51,52,53,54,55,56-окта(гидрокси)каликс[8]арена [120]

В колбу, снабжённую мешалкой и обратным холодильником, поместили 10 г ($7,7 \times 10^{-3}$ моль) *трет-бутил*каликс[8]арена, 5,8 г (0,062 моль) фенола, 12,3

г (0,092 моль) хлорида алюминия, после чего добавили 150 мл толуола. Смесь перемешивали в течение 1 часа в токе аргона при комнатной температуре, после чего вылили в стакан с 170 мл раствора 0,2 моль/л соляной кислоты. Органический слой отделили, растворитель отогнали. Осадок промыли в 330 мл метанола, подкисленного несколькими каплями соляной кислоты, отфильтровали. Продукт очистили экстракцией в 150 мл кипящего хлороформа в течение 24 часов. Выход: 5,5 г (84 %). ^1H ЯМР (400 MHz, ДМСО, 20°C): δ (м.д.) 6,0-7,0 (m, 24H), 3,5 (s 16H).

Получение 49,50,51,52,53,54,55,56-

окта(метокси(карбонилметокси))каликс[8]арена [120]

В колбу, снабжённую обратным холодильником и капельной воронкой, поместили 29 г (0,21 моль) прокаленного карбоната калия, 11,2 г (0,067 моль) прокаленного иодида калия, 3,45 г ($4,1 \times 10^{-3}$ моль) каликс[8]арена, прилили 180 мл ацетонитрила. Смесь нагрели до 70°C при перемешивании в атмосфере аргона, добавили 18 мл (0,21 моль) метилового эфира хлоруксусной кислоты, довели до кипения, и перемешивали в течение 24 часов. В полученную смесь прилили 300 мл воды. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл), последовательно промыли 100 мл раствора 0,1 моль/л соляной кислоты, водой, насыщенным раствором хлорида натрия. Эфир удалили, полученный продукт перекристаллизовали из метилового спирта. Выход: 2,1 г (36 %). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (м.д.) 6,9 (m, 24H), 4,27 (m, 16H), 4,10 (s, 16H), 3,7 (s, 24H).

Получение 5,11,17,23,29,35,41,47-окта(хлоросульфонил)-

49,50,51,52,53,54,55,56-окта(метокси(карбонилметокси))каликс[8]арена [120]

В колбу, снабжённую термометром, обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, поместили 2 г ($1,41 \times 10^{-3}$ моль) окта(метокси(карбонилметокси))каликс[8]арена, растворённого в 60 мл хлороформа, охладили до -10°C, добавили по каплям 20 мл (0,3 моль) хлоросульфоновой кислоты. Смесь нагрели до комнатной температуры, затем до 50°C, оставили перемешиваться в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры смесь постепенно перелили в стакан с 400 мл воды со льдом, добавили 300 мл петролейного эфира при интенсивном перемешивании, далее оставили на 30 минут. Осадок отфильтровали, промыли водой, затем

петролейным эфиром, высушили. Продукт растворили в минимальном количестве дихлорметана и переосадили в петролейный эфир, процедуру повторили дважды. Выход: 1,5 г (49 %). $t_{пл}=170^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (м.д.) 7,6 (m, 16H), 4,2-4,7 (m, 32H), 3,7 (s, 24H).

2.2 Определение констант скорости полимеризации

В пробирку поместили 0,5 г ($5,04 \times 10^{-3}$ моль) 2-этил-2-оксазолина, 0,5 г ($4,16 \times 10^{-3}$ моль) сульфолана, затем рассчитанное количество инициатора. Смесь нагревали при температуре 100°C , отбирая пробы через промежутки времени в 30 минут, и охлаждая ампулы до -20°C . Анализ проб проводили методом спектроскопии ^1H ЯМР: конверсия мономера определялась по интенсивности сигналов протонов метиленовой группы оксазолинового гетероцикла $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$, с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта.

2.3 Синтез полимеров

Получение звездообразного поли(2-этил-2-оксазолин)а:

В колбу поместили 2 г (0,0201 моль) 2-этил-2-оксазолина, 2 г (0,017 моль) сульфолана, 0,186 г ($8,41 \times 10^{-5}$ моль) макроинициатора. Смесь поместили в термостат при температуре 100°C на 12 ч. Полученную массу растворили в минимальном количестве ацетонитрила, раствор диализовали относительно воды в течение 3 суток, высушили в чашке Петри. Полимер растворили в минимальном количестве хлороформа, добавили 5 мл бензола, растворитель отогнали. Выход: 1,40 г (70 %). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (м.д.) 3,5 (m, 4H), 2,2-2,6 (m, 2H), 1,1 (m, 3H).

Получение звездообразного поли(2-изопропил-2-оксазолин)а:

В колбу поместили 2 г (0,0177 моль) 2-изопропил-2-оксазолина, 2 г (0,017 моль) сульфолана, 0,163 г ($7,37 \times 10^{-5}$ моль) макроинициатора. Синтез и выделение полимера проводили по аналогичной методике. Выход: 1,35 г (68 %). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (м.д.) 3,5 (m, 4H), 2,6-3,0 (m, 1H), 1,1 (d, 6H).

Получение поли(2-этил-2-оксазолин-блок-2-изопропил-2-оксазолин)а:

В колбу поместили 1 г (0,0101 моль) 2-этил-2-оксазолина, 2 г (0,017 моль) сульфолана, 0,0931 г ($4,21 \times 10^{-5}$ моль) макроинициатора. Смесь выдержали в течение 12 ч при температуре 100°C , после чего добавили 1,14 г (0,0101 моль) 2-изопропил-2-оксазолина и оставили смесь ещё на 12 ч в термостате.

Выделение полимера проводили по аналогичной методике. Выход: 1,52 г (76 %). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (м.д.) 3,5 (м, 4H), 2,6-3,0 (м, 1H), 2,2-2,6 (м, 2H), 1,1 (м, 9H).

Получение поли(2-изопропил-2-оксазолин-блок-2-этил-2-оксазолин)а:

Синтез и выделение полимера проводили по аналогичной методике. Выход: 1,47 г (74 %). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (м.д.). 3,5 (м, 4H), 2,6-3,0 (м, 1H), 2,2-2,6 (м, 2H), 1,1 (м, 9H).

Получение градиентного сополимера:

В колбу поместили 1 г (0,0101 моль) 2-этил-2-оксазолина, 1,14 г (0,0101 моль) 2-изопропил-2-оксазолина, 2 г (0,017 моль) сульфолана, затем 0,0931 г ($4,21 \times 10^{-3}$ моль) макроинициатора. Смесь выдержали 24 ч при температуре 100°C. Выделение полимера проводили по аналогичной методике. Выход: 1,33 г (67 %). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , 20°C): δ (м.д.) 3,5 (м, 4H), 2,6-3,0 (м, 1H), 2,2-2,6 (м, 2H), 1,1 (м, 9H).

2.4 Исследование полимеров методом гель-проникающей хроматографии

Образцы полимеров исследовались на приборе Agilent 1260 Infinity MDS, оборудованном вискозиметром, рефрактометрическим детектором и детектором по светорассеянию. Колонки: 2×PLgel 5 мкм MIXED-C, 300×7,5 мм. Элюент: диметилформамид, расход 1,0 мл/мин. Температура: 40°C. Образцы полимеров растворили в диметилформамиде, отфильтровали через микрофильтры Chromafil с размером пор 0,45 мкм.

2.5 Исследование светорассеяния растворов полимеров

Светорассеяние исследовалось на приборе Photocor Complex (Photocor Instruments Inc., Россия), укомплектованным красным лазером Spectra-Physics He-Ne (длина волны $\lambda=632,8$ нм) в качестве источника света. Измерения проводились при постоянном угле рассеяния 90°. Корреляционная функция интенсивности рассеянного света была получена с использованием коррелятора Photocor-FC (288 каналов). В качестве калибровочной жидкости использовался толуол (абсолютная интенсивность рассеяния $I_{tol}=1,38 \times 10^{-5}$ см $^{-1}$, показатель преломления $n_{tol}=1,497$). В качестве иммерсионной жидкости использовался декалин. Растворы полимеров были отфильтрованы в обеспыленные ячейки через микрофильтры Chromafil (Macherey-Nagel GmbH & Co., Германия) с

размером пор 0,45 мкм. Инкременты показателя преломления dn/dc были измерены при помощи интерферометра ЛИР-2 (Россия). Обработка данных по динамическому светорассеянию и расчёт коэффициента диффузии выполнялись с применением программного обеспечения DynaLS.

2.6 Исследование термочувствительности полимеров

Термочувствительность полимеров исследовалась на приборе Specord UV-VIS. Определялось светопропускание в водных растворах ($c=0,5\%$), в зависимости от температуры. Нагрев производился с постоянной скоростью 0,2 °C/мин.

2.7 Получение комплекса полимера с тетрафенилпорфирином

Навески 0,2 г поли(2-этил-2-оксазолин)а и 0,2 г тетрафенилпорфирина перетёрли в ступке до образования однородного мелкодисперсного порошка, прилили 5 мл воды, интенсивно перемешали. Раствор отфильтровали в обеспыленные ячейки через микрофильтры Chromafil с размером пор 0,45 мкм.

3. Обсуждение результатов

Целью настоящей работы являлось получение звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов, содержащих в качестве центра ветвления функционализированный по верхнему ободу каликс[8]арен, определение их молекулярно-массовых характеристик и исследование термочувствительности. В качестве мономеров были взяты 2-этил-2-оксазолин и 2-изопропил-2-оксазолин, широко используемые для получения термочувствительных полиоксазолинов.

Мультифункциональный инициатор – каликс[8]арен, функционализированный сульфонилхлоридными иницирующими группами по верхнему кольцевому ободу, и сложноэфирными группами по нижнему кольцевому ободу был синтезирован по опубликованным ранее методикам, без принципиальных изменений в схемах синтеза [120,126].

Основными критериями при выборе растворителя для исследования кинетики полимеризации и синтеза полимеров являлись: растворимость в нём макроинициатора, позволяющая избежать гетерофазной полимеризации, а также возможность проведения живой катионной полимеризации 2-оксазолинов. Опытным путём было установлено, что макроинициатор плохо растворим в толуоле, хлорбензоле, ацетонитриле, тетрахлорэтаноле, однако достаточно хорошо растворяется в сульфолане при нагревании. Показано, что полимеризация 2-замещённых оксазолинов в сульфолане протекает контролируемо, с более высокой скоростью по сравнению с традиционно используемыми растворителями (ацетонитрил, хлорбензол), наблюдается кинетика реакции первого порядка [127]. Полученные полимеры хорошо растворимы в сульфолане, могут быть легко очищены от следов растворителя диализом относительно воды.

3.1 Синтез макроинициатора

Сульфонилхлоридная группа может быть введена в структуру ароматических соединений при обработке их хлорсульфоновой кислотой. Реакция протекает по механизму электрофильного замещения в активированное положение ароматического кольца (**рис. 3.1**) [128]. Роль электрофила выполняет

катион SO_2Cl^+ , который образуется при диссоциации хлорсульфоновой кислоты. При проведении реакции рекомендуется выдерживать температуру от -10°C до $+5^\circ\text{C}$, поскольку при более высоких температурах образуется преимущественно сульфон. Многократный избыток реагента позволяет получить сульфохлорид из образующейся по альтернативному механизму ароматической сульфокислоты [129].

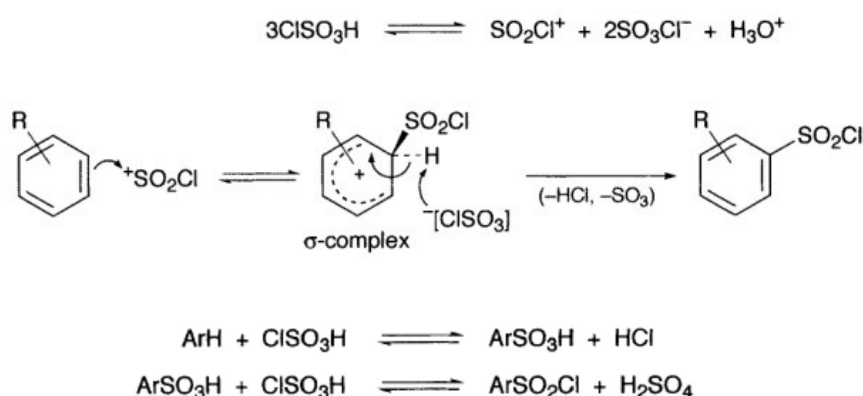


Рисунок 3.1. Механизм сульфохлорирования ароматических соединений [128].

В настоящей работе синтез макроинициатора был осуществлён двумя способами. Первый способ, состоит из 3-х последовательных стадий (**рис. 3.2**) [126]. На первой стадии был получен *трет*-бутилкаликс[8]арен конденсацией *трет*-бутилфенола и формальдегида по стандартной методике [125]. После очистки соединения, методами тонкослойной хроматографии и спектроскопии ^1H ЯМР было показано, что примеси циклических тетра-, пента-, гекса- и гептамеров отсутствуют в продукте.

Далее было проведено алкилирование фенольных гидроксогрупп в нижнем ободе каликсарена метиловым эфиром хлоруксусной кислоты. Основные функции введённых сложноэфирных фрагментов – защита гидроксогрупп и повышение растворимости соединения.

На третьей стадии была проведена попытка прямого *ипсо*-замещения *трет*-бутильных групп сульфонилхлоридными. В процессе выделения продукта, при нейтрализации остатков хлорсульфоновой кислоты водно-ледяной смесью, наблюдалось интенсивное пенообразование, которое связывают [120] с неполнотой протекания реакции сульфохлорирования. Смесь продуктов с разной степенью замещения разделить не удалось.

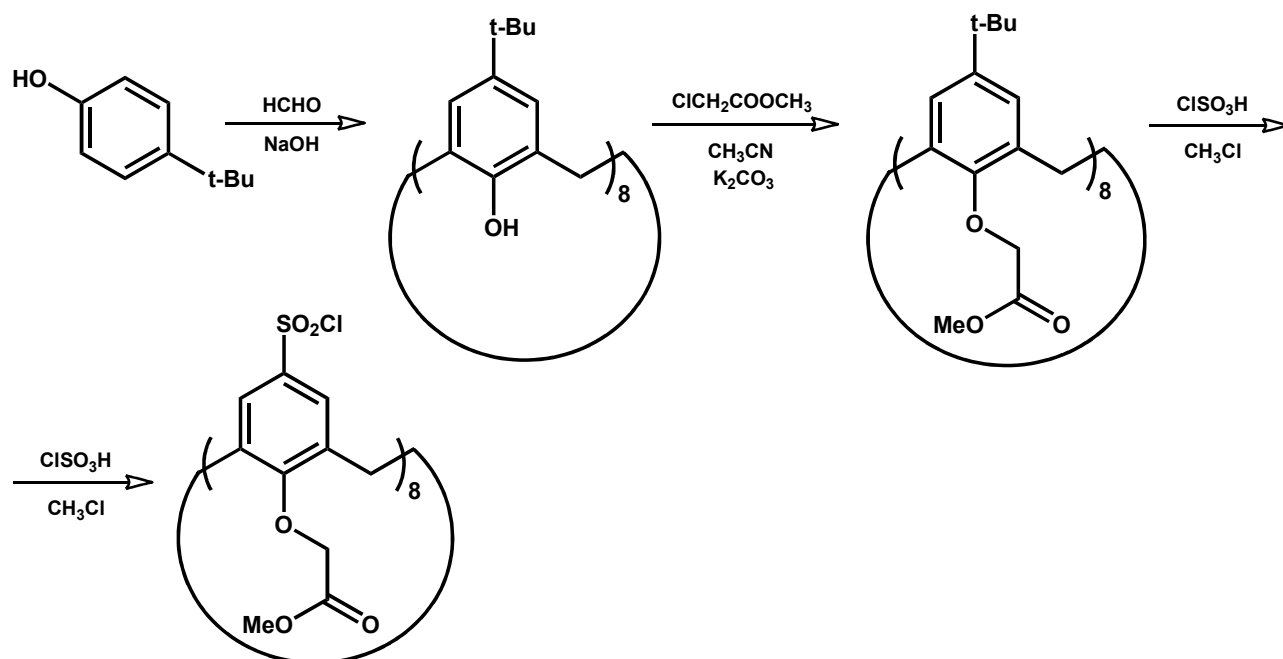


Рисунок 3.2. Схема синтеза макроинициатора. Первый способ.

Поэтому, в дальнейшем синтез проводился по схеме, состоящей из 4-х последовательных стадий (**рис. 3.3**) и включающей стадию деалкилирования *трет*-бутильных групп в присутствии фенола и хлорида алюминия [120]. В спектре ^1H ЯМР полученного каликс[8]арена не наблюдалось интенсивного сигнала протонов *трет*-бутильных групп, что позволило сделать вывод о полноте протекания реакции деалкилирования. Последующее алкилирование соединения метиловым эфиром хлоруксусной кислоты на третьей стадии привело к образованию вязкой смолы. После перекристаллизации было получено вещество с температурой плавления 35-40°C, ^1H ЯМР спектр которого совпадал с литературными данными.

Сульфохлорирование проводилось в соответствии с методикой, описанной в литературе [120,126]. При выделении продукта вспенивания не наблюдалось. После очистки продукта двукратным переосаждением из раствора в хлороформе в петролейный эфир был получен требуемый макроинициатор с выходом до 49%. Структура инициатора была подтверждена методом спектроскопии ^1H ЯМР. Количественный анализ показал присутствие элементов C, H, S в соединении в соотношениях, соответствующих рассчитанным.

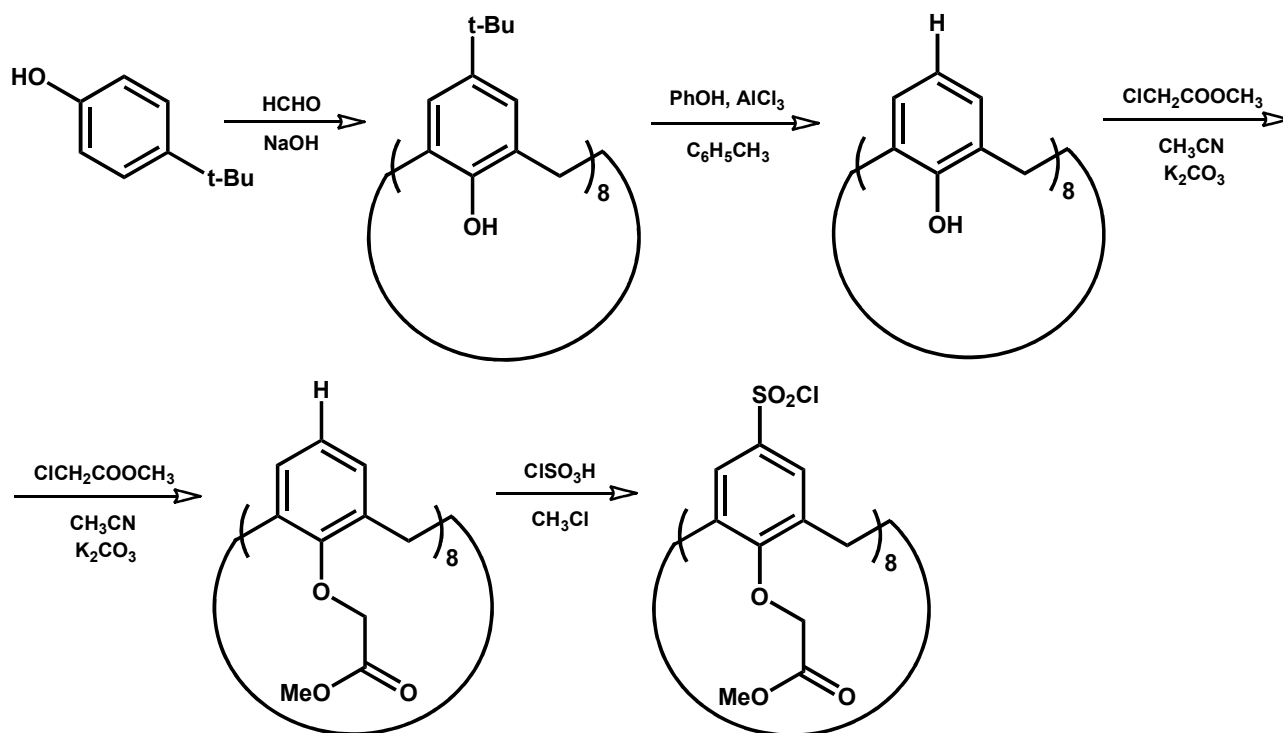


Рисунок 3.3. Схема синтеза макроинициатора. Второй способ.

3.2 Исследование кинетики полимеризации

Для оценки эффективности полученного макроинициатора была исследована кинетика полимеризации 2-этил-2-оксазолина в сульфолане, при температуре 100°C. В предварительном опыте было установлено, что полимеризация 2-этил-2-оксазолина с использованием макроинициатора протекает с умеренной скоростью (температура 100 °C, соотношение инициатор/мономер 1:240), с визуально фиксируемым увеличением вязкости реакционной смеси. В спектре ^1H ЯМР появляются уширенные сигналы поли(2-этил-2-оксазолин)а, а обособленно расположенные сигналы протонов мономера (4,16 м.д.) и растворителя (2,97 м.д.) позволяют количественно определить расход мономера с использованием сигнала протонов растворителя в качестве внутреннего стандарта (рис. 3.4).

Было проведено 4 эксперимента с разным соотношением концентраций инициатора и мономера (1:120, 1:160, 1:240 и 1:320), таким, что на одну из 8-ми иницирующих групп приходилось 15, 20, 30 и 40 молекул мономера соответственно.

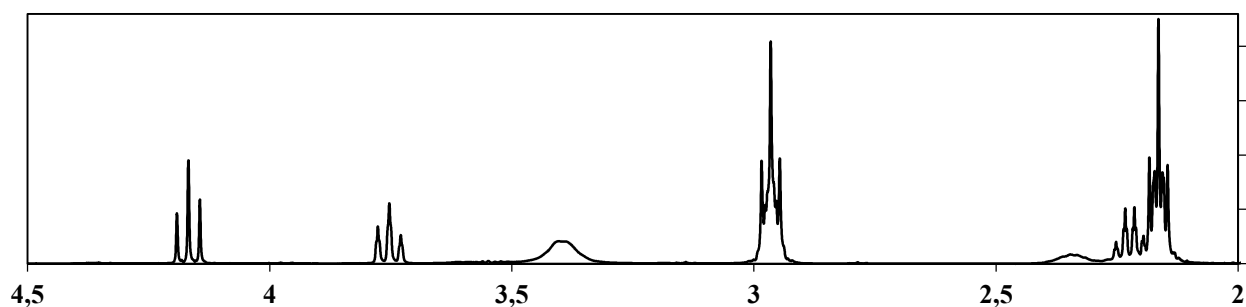


Рисунок 3.4. ^1H ЯМР спектр реакционной смеси 2-этил-2-оксазолин – сульфолан – макроинициатор. Соотношение инициатор/мономер: 1:240. Температура: 100°C. Время: 80 мин.

Как видно из **рис. 3.5 (А)**, зависимость логарифма обратной конверсии от времени для всех экспериментов имеет линейный вид, что свидетельствует о протекании полимеризации по механизму живых/псевдоживых цепей. Стоит отметить, что на начальном этапе полимеризации (0-30 мин) кинетическая зависимость также линейная и демонстрирует быстрое инициирование полимеризации.

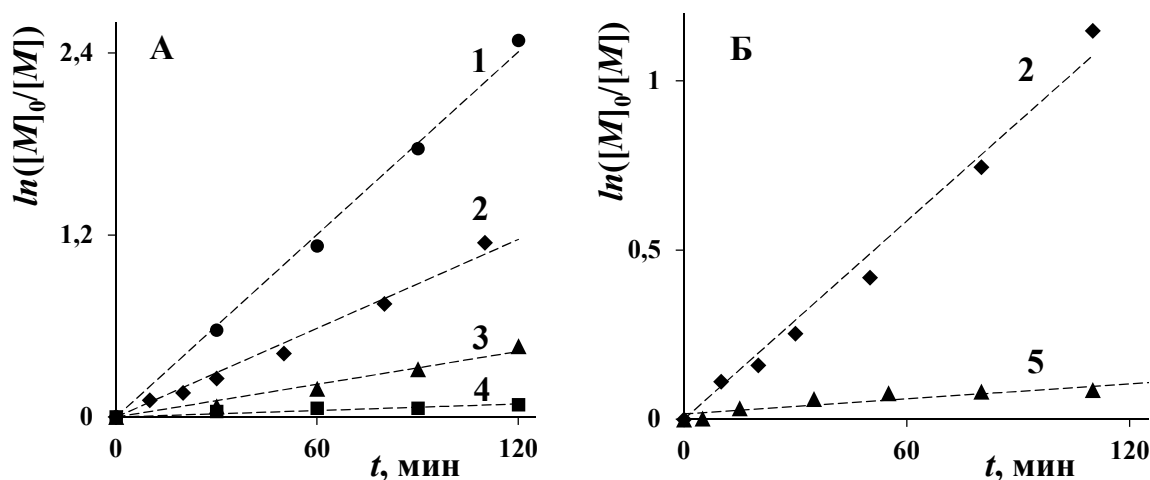


Рисунок 3.5. Зависимости логарифма обратной конверсии 2-этил-2-оксазолина $\ln([M]_0/[M])$ от времени. Температура: 100°C. Концентрация мономера: 5,5 моль/л. Концентрация инициатора: **1** – 0,045 моль/л, **2** – 0,034 моль/л, **3** – 0,023 моль/л, **4** – 0,017 моль/л, **5** – 0,045 моль/л (+0,36 моль/л N-бензил-N-трибутиламмоний хлорида) Растворитель: сульфолан.

Полученные графические зависимости были обработаны в соответствии с уравнением (1), описывающим кинетику полимеризации первого порядка:

$$(1) \quad \ln\left(\frac{[M]_0}{[M]}\right) = [I]_0 kt$$

Константа скорости роста цепи для полимеризации 2-этил-2-оксазолина составила $2,12 \times 10^{-4}$ л/моль·с.

Как видно из рисунка (**рис. 3.5 (Б)**), скорость полимеризации значительно снижается ($k=1,07 \times 10^{-5}$ л/моль·с) при введении в реакционную смесь хлорид ионов в виде N-бензил-N-трибутиламмоний хлорида в количестве, эквивалентном иницирующим группам.

Этот эффект, как известно, связан с тем, что, в присутствии избыточного количества хлорид ионов, рост цепи по механизму истинно живых цепей практически полностью ингибируется, и полимеризация протекает в режиме “обрыв-реиницирование” [20]. Принимая во внимание тот факт, что скорость полимеризации оксазолинов по механизму живых цепей на порядок выше скорости полимеризации по механизму “обрыв-реиницирование” [23], можно сделать вывод, что полимеризация 2-оксазолинов на каликсареновом макроинициаторе протекает преимущественно по механизму живых цепей.

Из **рис. 3.6** видно, что зависимость логарифма обратной конверсии от концентрации инициатора при фиксированном времени полимеризации (30 минут) близка к линейной, следовательно, реакция имеет первый порядок по инициатору.

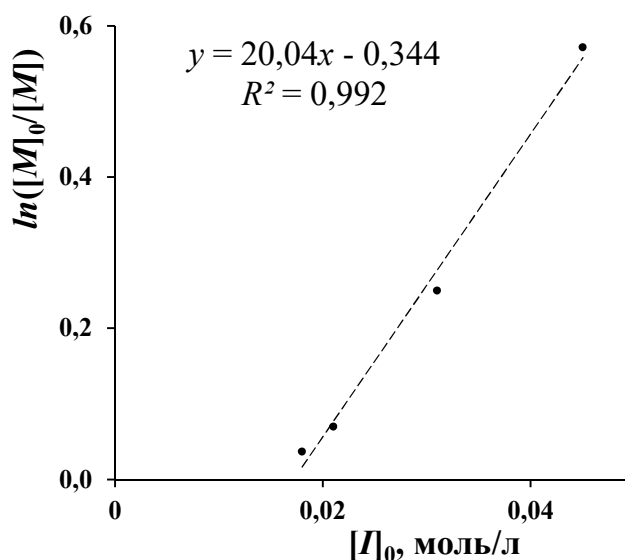


Рисунок 3.6. Зависимость логарифма обратной конверсии от концентрации макроинициатора. Время: 30 мин.

Однако экстраполяция $\ln([M]_0/[M])$ к нулевой концентрации $[I]_0$ приводит к отрицательным значениям логарифма. О подобном отклонении линейной

зависимости сообщали Saegusa и Ikeda для случая полимеризации 2-метил-2-оксазолина, инициируемой метилиодидом [12]. По мнению авторов, в используемом кинетическом уравнении не учтено различие между константами скорости присоединения первой молекулы мономера (k_{p1}) и последующего роста цепи (k_{pn}). Было экспериментально показано, что k_{p1} имеет несколько меньшее значение по сравнению с k_{pn} ($k_{p1}=0,98 \times 10^{-4}$ л/моль·с, $k_{pn}=1,20 \times 10^{-4}$ л/моль·с [12]). Предположительно этот эффект связан со специфическим взаимодействием между оксазолиниевым катионом и N-ацильным фрагментом растущей цепи, которое способствует раскрытию цикла (**рис. 3.7**).

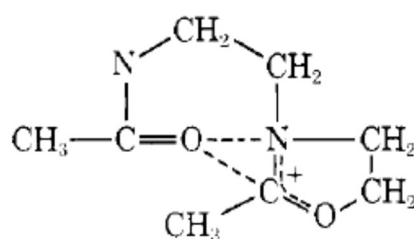


Рисунок 3.7. Схема специфического взаимодействия между оксазолиниевым катионом и N-ацильным фрагментом растущей цепи на примере полимеризации 2-метил-2-оксазолина [12].

3.3 Синтез полимеров

На основе полученного макроинициатора были синтезированы образцы звездообразных полиоксазолинов (**рис. 3.8**). Гомополимеры – поли(2-этил-2-оксазолин) и поли(2-изопропил-2-оксазолин) получены из реакционной смеси с соотношением концентраций инициатора и мономера 1:240 (из расчёта 30 молекул мономера на 1 полимерный луч).

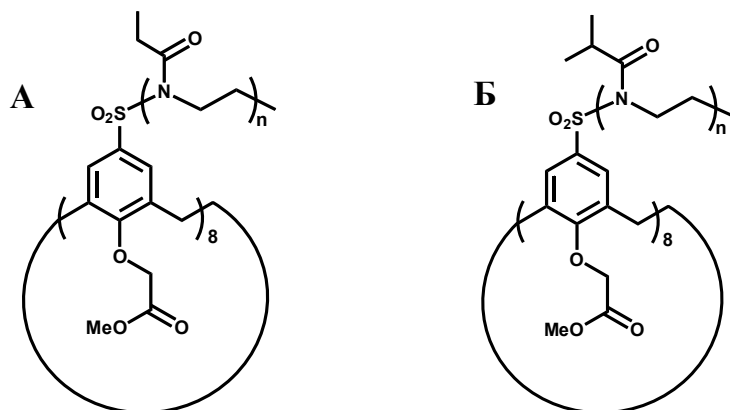


Рисунок 3.8. Структуры звездообразных гомополимеров. Поли(2-этил-2-оксазолин) (А). Поли(2-изопропил-2-оксазолин) (Б).

Для оценки средней степени полимеризации методом спектроскопии ^1H ЯМР, в качестве агента обрыва цепи был использован 4-метилпиперидин. Спектры ^1H ЯМР полученных звездообразных гомополимеров с 4-метилпиперидиновыми концевыми группами изображены на **рис. 3.9**. По соотношению интенсивностей сигнала протонов метильной группы пиперидина (0,96 м.д.) и сигналов протонов основной цепи (3,43 м.д.) была определена средняя степень полимеризации: $P=27$ для поли(2-этил-2-оксазолина) и $P=29$ для поли(2-изопропил-2-оксазолина).

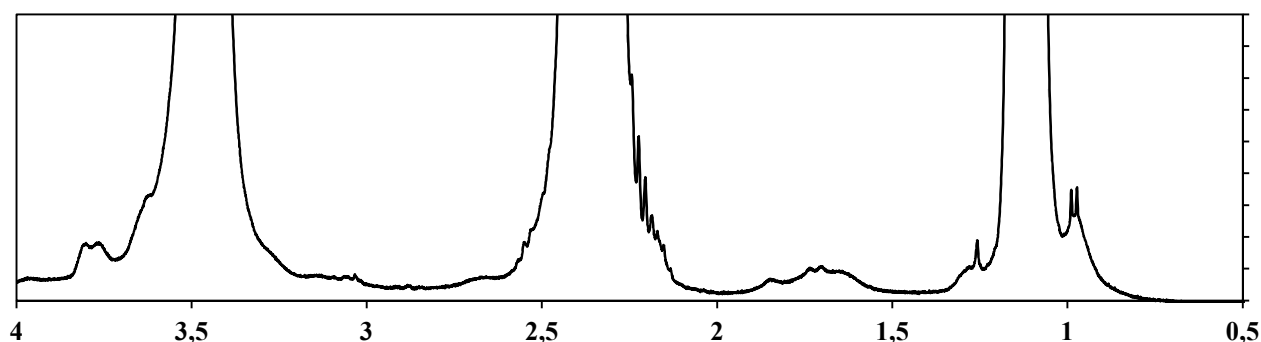


Рисунок 3.9. Фрагмент спектра ^1H ЯМР звездообразного поли(2-этил-2-оксазолин)а с 4-метилпиперидиновыми концевыми группами. $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (3,43 м.д.), $(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (2,34 м.д.), $(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (1,12 м.д.), pip-CH_3 (0,96 м.д.).

УФ-спектр раствора поли(2-этил-2-оксазолин)а в этаноле изображён на **рис. 3.10**.

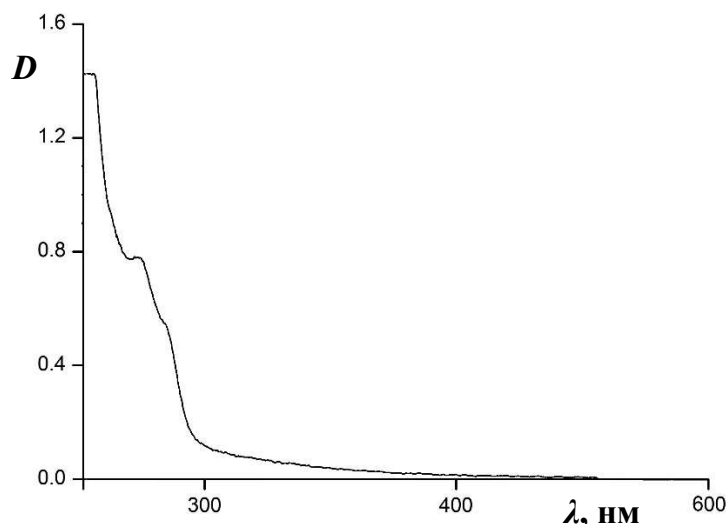


Рисунок 3.10. УФ-спектр поглощения раствора поли(2-этил-2-оксазолин)а в этаноле. Зависимость оптической плотности D от длины волны λ . Концентрация полимера: 5×10^{-3} г/мл. Толщина кюветы: 10 мм.

В спектре наблюдается концевое поглощение в области 270-290 см^{-1} с характерной для ароматических фрагментов колебательной структурой полосы поглощения, что свидетельствует о наличии каликсаренового ядра в структуре звездообразного полимера.

Звездообразные блок-сополимеры 2-этил-2-оксазолина и 2-изопропил-2-оксазолина с разным чередованием блоков (**рис. 3.11**) были синтезированы методом “пост-полимеризации”. После полного исчерпания первого мономера в результате роста цепи, полимеризация была реиницирована добавлением мономера другой структуры. Мономеры были взяты в таких количествах, чтобы на каждый блок полимерного луча приходилось по 30 молекул одного и второго мономера (предполагаемая степень полимеризации $P=60$).

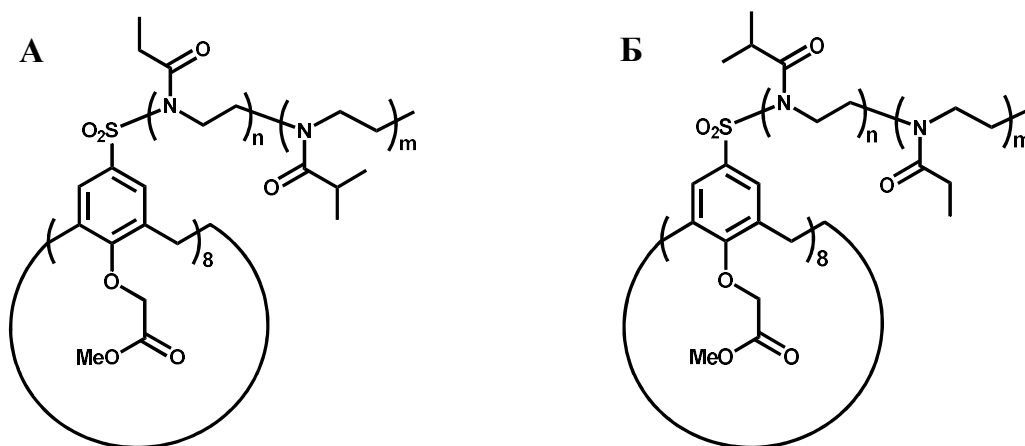


Рисунок 3.11. Структуры звездообразных блок-сополимеров. Поли(2-этил-блок-2-изопропил-2-оксазолин) (А). Поли(2-изопропил-блок-2-этил-2-оксазолин) (Б).

В спектрах ^1H ЯМР полученных сополимеров (**рис. 3.12**) присутствуют сигналы протонов как этильных, так и изопропильных групп, что подтверждает образование блок-сополимеров и говорит об отсутствии необратимого обрыва цепи.

Был синтезирован статистический градиентный сополимер 2-этил-2-оксазолина и 2-изопропил-2-оксазолина одновременным добавлением обоих мономеров в реакционную смесь. Мономеры были взяты в соотношении 1:1, в таких количествах, чтобы на каждый полимерный луч приходилось по 60 молекул обоих мономеров. Известно [72], что в первую очередь преимущественно полимеризуется более реакционноспособный 2-этил-2-

оксазолин, а в последствии, по мере его расходования, протекает полимеризация 2-изопропил-2-оксазолина. В спектрах ^1H ЯМР полученного сополимера также были также обнаружены сигналы протонов этильных и изопропильных групп.

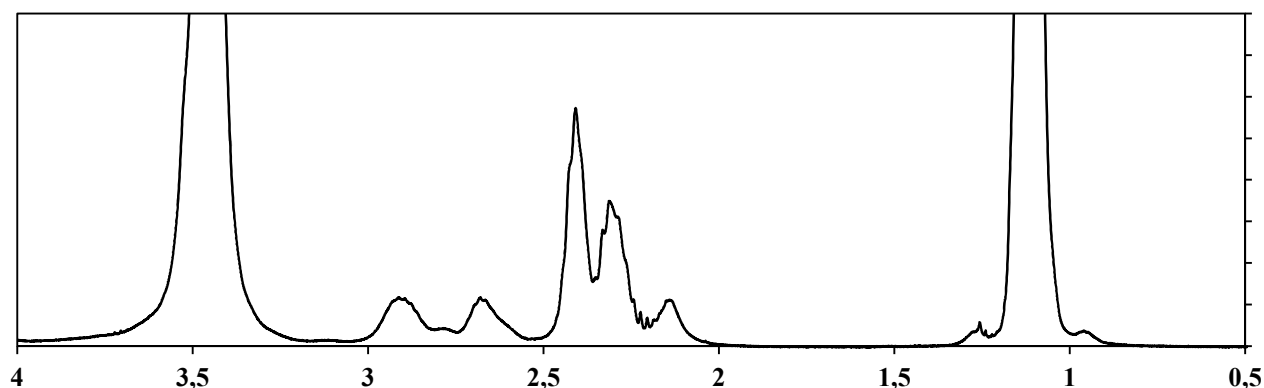


Рисунок 3.12. Фрагмент спектра ^1H ЯМР звездообразного блок-сополимера (этил-блок-изопропил). $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (3,48 м.д.), $(\text{CO})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (2,6-3,0 м.д.), $(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (2,2-2,5 м.д.), $(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $(\text{CO})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (1,1 м.д.).

3.4 Исследование полимеров методом гель-проникающей хроматографии

Образцы полученных звездообразных полимеров были исследованы методом гель-проникающей хроматографии (**рис.3.13**). Для 3-х исследованных образцов наблюдалось мономодальное молекулярно-массовое распределение, что свидетельствует об отсутствии явления передачи цепи при полимеризации 2-оксазолинов. Детектирование по светорассеянию позволило определить средневесовые молекулярные массы полимеров, которые вместе с показателями полидисперсности представлены в **табл. 3.1**.

Таблица 3.1. Характеристики полимеров, полученные методом гель-проникающей хроматографии.

полимер	M_w , г/моль	$D=M_w/M_n$
поли(2-этил-2-оксазолин)	13000	1,38
поли(2-изопропил-2-оксазолин)	16400	1,21
поли(2-этил-2-оксазолин-блок-2-изопропил-2-оксазолин)	14100	1,35
градиентный сополимер	16800	1,41

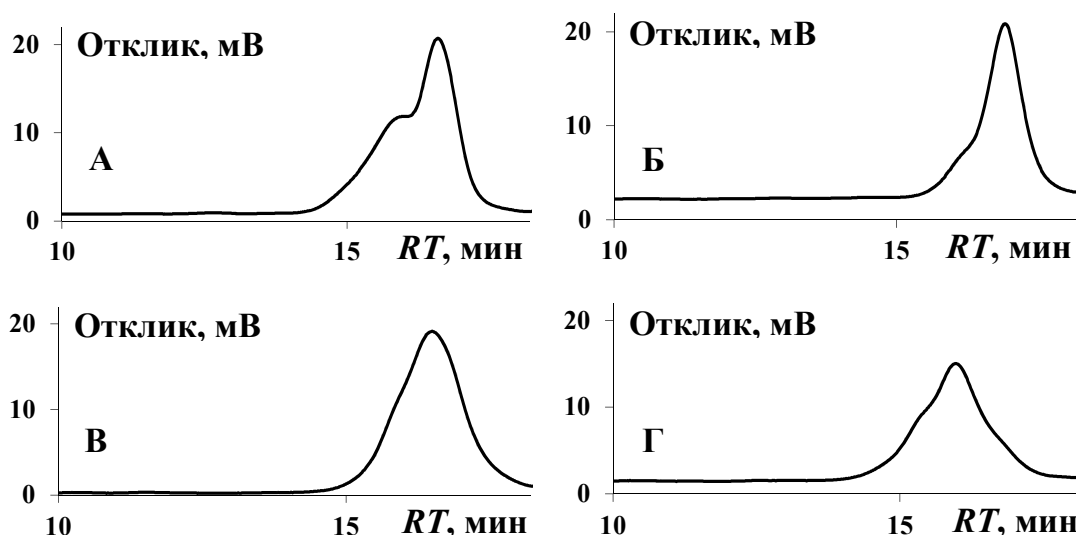


Рисунок 3.13. Хроматограммы звездообразных поли(2-оксазолин)ов. Зависимость величины отклика детектора (мВ) от времени удерживания RT (мин). Образцы: (А) поли(2-этил-2-оксазолин), (Б) поли(2-изопропил-2-оксазолин), (В) поли(2-этил-2-оксазолин-блок-2-изопропил-2-оксазолин), (Г) статистический градиентный сополимер.

3.5 Исследование светорассеяния растворов полимеров

Звездообразные гомополимеры 2-этил-2-оксазолина и 2-изопропил-2-оксазолина были исследованы методами статического и динамического светорассеяния. Молекулярный вес и гидродинамические размеры макромолекул были определены в растворах нитрометана (динамическая вязкость $\eta_0=0,61$ мПа·с, плотность $\rho_0=1,138$ г/см³, показатель преломления $n_0=1,38125$) при температуре 21°C. Средневесовая молекулярная масса M_w и второй вириальный коэффициент A_2 были определены с использованием метода статического светорассеяния по уравнению Дебая (2) [130]:

$$(2) \quad \frac{Hc}{R_\theta} = \frac{1}{M_w} + 2A_2c$$

H – оптическая постоянная, c – весовая концентрация (г/мл), R_θ – коэффициент рассеяния при угле θ .

Коэффициент диффузии D был рассчитан в результате обработки данных методом динамического светорассеяния. В среде нитрометана для исследуемых образцов наблюдалось мономодальное распределение интенсивности

светорассеяния (рис. 3.14), что позволило рассчитать гидродинамические радиусы R_h макромолекул по уравнению Стокса-Эйнштейна (3):

$$(3) \quad R_h = \frac{k_B T_K}{6\pi\eta_0 D_0}$$

k_B – постоянная Больцмана, T_K – абсолютная температура.

Величина параметра D_0 была определена экстраполяцией коэффициента диффузии D к нулевой концентрации c .

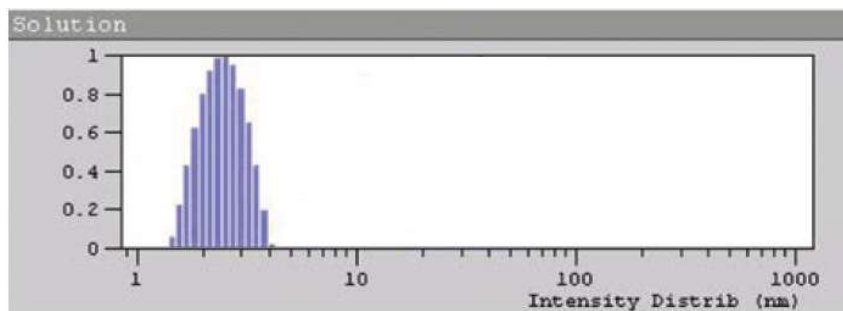


Рисунок 3.14. Распределение интенсивности светорассеяния по размерам частиц (в нм) для раствора поли(2-этил-2-оксазолин)а в нитрометане. Концентрация полимера: 0,037 г/мл. Температура: 21°C.

Результаты, полученные методом светорассеяния, представлены в табл. 3.2. Как видно из таблицы, значение второго вириального коэффициента A_2 для обоих гомополимеров близко к нулю, таким образом условия проведения эксперимента можно считать приближенными к θ -условиям.

Таблица 3.2. Параметры частиц, полученные методом светорассеяния.

полимер	dn/dc , см ³ /г	$R_h^{срeдн}$, нм	$R_h^{экстр}$, нм	H , см ² ·моль/г ²	A_2 , см ³ ·моль/г ²	M_w , г/моль
p(EtOx)	0,1255	2,6	2,0	$1,42 \times 10^{-7}$	$5,87 \times 10^{-4}$	10300
p(i-PrOx)	0,1139	2,4	2,4	$1,22 \times 10^{-7}$	$1,65 \times 10^{-3}$	16300

Средние значения гидродинамических радиусов макромолекул полимера $R_h^{срeдн}$ могут считаться истинными, в случае, если измеряемое значение R_h не меняется в зависимости от концентрации раствора полимера. Однако, в случае поли(2-этил-2-оксазолин)а, как показано на рис. 3.15, значение R_h понижается при разбавлении раствора полимера. В подобных случаях за истинные размеры макромолекул принято брать значения $R_h^{экстр}$, экстраполированные к нулевой концентрации.

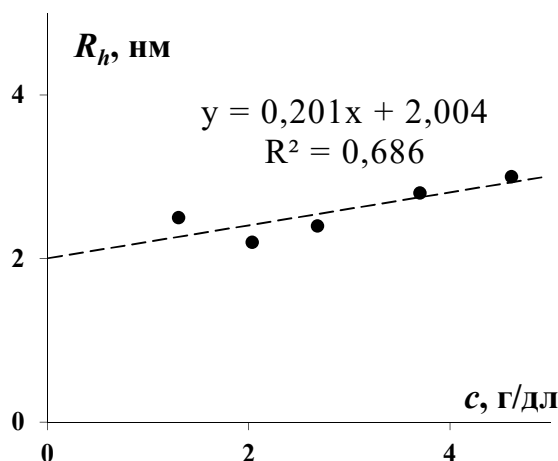


Рисунок 3.15. Зависимость гидродинамического радиуса макромолекулы поли(2-этил-2-оксазолин)а от концентрации раствора в нитрометане.

В результате исследования растворов полимеров методом светорассеяния были получены низкие значения средневесовых молекулярных масс M_w макромолекул, согласно которым средняя степень полимеризации равна $P=9$ для поли(2-этил-2-оксазолин)а, и $P=12$ для поли(2-изопропил-2-оксазолин)а. Можно предположить, что в полученных значениях масс присутствует большая погрешность (20-30%), обусловленная относительно малыми размерами исследуемых макромолекул, которые находятся на границе диапазона определения (2 нм – 10 мкм) [131].

3.6 Исследование термочувствительности полимеров

При нагревании водных растворов термочувствительных полимеров до определённой температуры, именуемой точкой начала помутнения t_n , происходит фазовое расслоение, которое может быть зафиксировано визуально, или с использованием приборных методов. Температура фазового расслоения зависит от концентрации раствора, в частности для растворов поли(2-оксазолин)ов наблюдалось существование НКТР [50]. В настоящей работе было установлено наличие термочувствительных свойств у полученных звездообразных полиоксазолинов, определены точки начала помутнения (снижения светопропускания раствора на 5%) и интервалы фазовых переходов Δt .

Термочувствительность полимеров была исследована в водных растворах концентрацией 0,5 %. На **рис. 3.16 (А)** изображены зависимости

светопропускания растворов гомополимеров от температуры. Точка помутнения раствора поли(2-этил-2-оксазолин)а была обнаружена при 57°C с узким интервалом перехода 0,2°C. Точка помутнения раствора поли(2-изопропил-2-оксазолин)а – при 37°C с несколько более широким интервалом перехода 0,7°C.

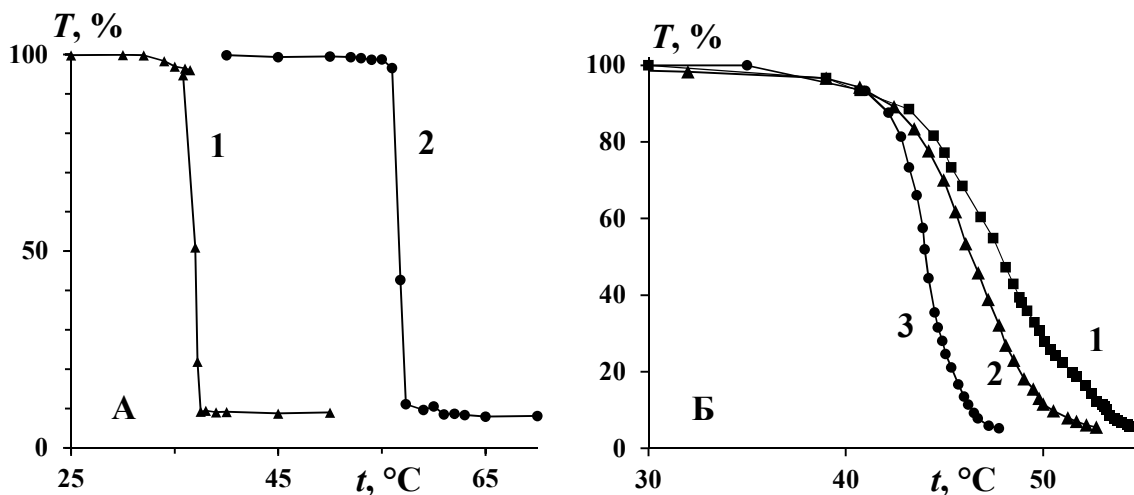


Рисунок 3.16. Зависимости светопропускания растворов T от температуры для звездообразных гомополимеров (А): 1 – 2-этил-2-оксазолина, 2 – 2-изопропил-2-оксазолина, сополимеров (Б): 1 – 2-этил-блок-2-изопропил, 2 – 2-изопропил-блок-2-этил, 3 – градиентного. Концентрации полимеров: 0,005 г/мл.

На рис. 3.16 (Б) изображены зависимости светопропускания растворов блок-сополимеров и градиентного сополимера от температуры. Они характеризуются значительно более широкими интервалами перехода по сравнению с гомополимерами. Начало фазового перехода для всех сополимеров наблюдается при 41°C. Для блок-сополимеров интервалы перехода близки между собой (2-изопропил-блок-2-этил – 12°C, 2-этил-блок-2-изопропил – 10°C), в то время как для градиентного сополимера интервал фазового перехода более узкий – 6°C. Полученные характеристики термочувствительности объединены в табл. 3.3, в сравнении с характеристиками полученных ранее поли(2-алкил-2-оксазолин)ов на основе каликс[8]арена, функционализированного по нижнему ободу [123].

Таблица 3.3. Характеристики термочувствительности полимеров.

полимер	t_n , °C	Δt , °C	C_{p-p} , г/мл
гомополимер (этил-)	57	0,2	0,50
гомополимер (изопропил-)	37	0,7	0,50
(этил-блок-изопропил)	41	10	0,50
(изопропил-блок-этил)	41	12	0,50
градиентный	41	6	0,50
гомополимер (этил-), нижн. обод ^[123]	75	0,6	0,50
гомополимер (изопропил-), нижн. обод ^[123]	33	0,6	0,50
(этил-блок-изопропил), нижн. обод ^[123]	37	0,4	0,50

Полимеры, функционализированные по нижнему ободу, имеют более высокую долю гидрофобных фрагментов (**рис. 3.17**). Поэтому их температуры начала фазового перехода должны быть ниже по сравнению с описанными в настоящей работе образцами, в соответствии с общепринятой теорией гидрофобно-гидрофильного баланса [50]. Из таблицы видно, что для гомополимеров 2-изопропил-2-оксазолина и блок-сополимеров точки помутнения соответствуют закономерности, в то время, как для гомополимеров 2-этил-2-оксазолина точки помутнения расположены в обратном порядке.

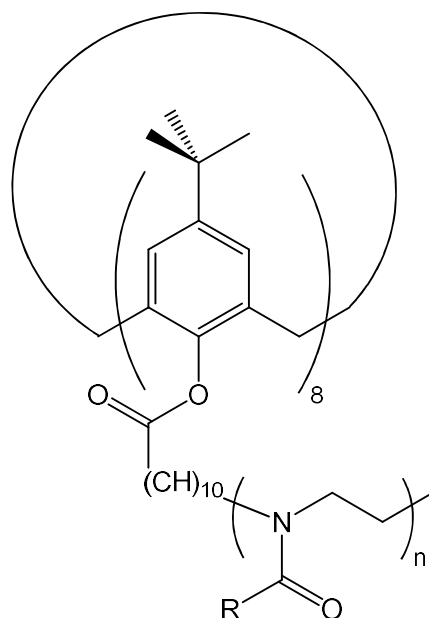


Рисунок 3.17. Структура звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов на основе каликс[8]арена, функционализированного по нижнему кольцевому ободу [123].

3.7 Исследование комплексообразования полимеров

Поскольку известно, что каликсарены проявляют выраженную способность к образованию соединений включения типа “гость-хозяин”, проявления похожих свойств следовало бы ожидать и от звездообразных полиоксазолинов с каликсареновым ядром. Учитывая умеренную растворимость полученных полимеров в воде, представляет интерес возможность образования водорастворимого комплекса полимера с каким-либо гидрофобным соединением. В качестве такого модельного соединения был выбран краситель 5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (ТФП). Было установлено, что мелкодисперсная смесь поли(2-этил-2-оксазолин)а и ТФП образует водный раствор жёлтого цвета, в то время, как чистый ТФП не растворим в воде. На **рис. 3.18 (А)** изображён УФ-спектр поглощения водного раствора комплекса в сравнении со спектром раствора ТФП и полимера в хлороформе. Можно заключить, что комплекс ТФП-полимер не образуется в хлороформе, поскольку характеристические полосы поглощения ТФП в присутствии полимера соответствуют литературным данным: $\lambda^C_{\max}=419$ нм (полоса Core) и $\lambda^1_{\max}=515$ нм, $\lambda^2_{\max}=550$ нм, $\lambda^3_{\max}=593$ нм, $\lambda^4_{\max}=649$ нм (Q-полосы) [132]. Как видно из рисунка, в водном растворе наблюдается батохромный сдвиг Q-полос ТФП (на 5 нм), и уширение полосы Core, что может свидетельствовать об образовании водорастворимого комплекса.

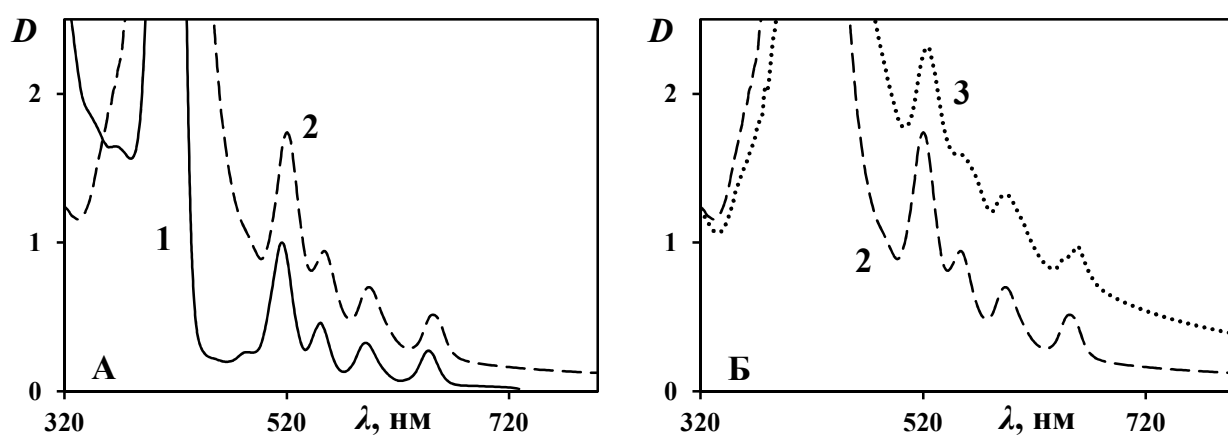


Рисунок 3.18. УФ-спектры растворов смеси ТФП – поли(2-этил-2-оксазолин). Зависимость оптической плотности D от длины волны λ . 1 – раствор в хлороформе, 2 – водный раствор, 3 – водный раствор после нагревания. Толщина кюветы: 10 мм.

При нагревании водного раствора до температуры фазового расслоения комплекс обратимо выпадает в осадок. В УФ-спектре раствора, охлаждённого после нагревания (**рис. 3.18 (Б)**), характеристические полосы поглощения ТФП наблюдаются без изменения, однако интенсивность поглощения фона повышается за счёт снижения прозрачности раствора. Данный эффект, по-видимому, связан с медленным растворением полимерных агрегатов и достижением равновесного состояния в растворе.

Для определения соотношения компонентов в комплексе водный раствор был упарен в вакууме, а сухой остаток растворён в хлороформе. В спектре ^1H ЯМР (**рис. 3.19**) были обнаружены сигналы как протонов порфиринового гетероцикла, так и протонов каликсаренового ядра полимера. По соотношению их интенсивностей было установлено, что образуется комплекс состава приблизительно 1:1.

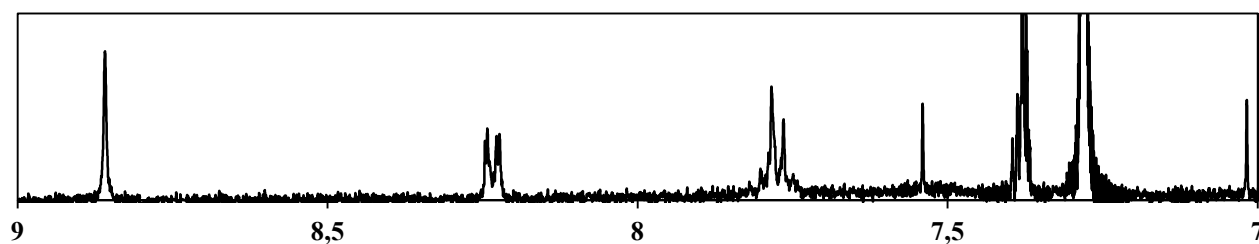


Рисунок 3.19. Фрагмент ароматической области спектра ^1H ЯМР раствора ТФП и поли(2-этил-2-оксазолин)а в хлороформе. Н (пиррол) (8,86 м.д.), *орто*-Н (8,23 м.д.), *мета*-, *пара*-Н (7,74-7,80 м.д.), Н (каликс) (7,38 м.д.).

Таким образом было экспериментально установлено, что полученные звездообразные поли(2-алкил-2-оксазолин)ы с каликс[8]ареновым ядром способны сольватировать гидрофобные низкомолекулярные органические соединения в водных растворах.

Выводы

1. Синтезирован октафункциональный инициатор на основе каликс[8]арена, функционализированного сульфонилхлоридными группами по верхнему ободу. Показано, что данный инициатор может быть использован для синтеза звездообразных поли(2-оксазолин)ов.

2. Исследована кинетика полимеризации 2-этил-2-оксазолина на полученном макроинициаторе. Установлено, что процесс полимеризации протекает по механизму живых цепей с быстрым иницированием реакции.

3. На основе 2-этил- и 2-изопропил-2-оксазолинов синтезированы звездообразные гомо-, градиентный и блок-сополимеры, определены их молекулярно-массовые характеристики. Показано, что водные растворы полученных образцов полимеров претерпевают фазовый переход “клубок-глобула” в интервале температур 37-57°C в зависимости от строения лучей.

4. Установлено, что звездообразные поли(2-оксазолин)ы образуют водорастворимые комплексы с низкомолекулярными органическими соединениями.

Список цитированной литературы

- [1] Gant, T.G. The chemistry of 2-oxazolines (1985-present) [Text] / T.G. Gant, A.I. Meyers // Tetrahedron V.50 №8 (1994) P.2297-2360
- [2] Gabriel, S. Zur kenntniss des bromäthylamins [der Text] / S. Gabriel // Berichte Der Dtsch. Chem. Gesellschaft. V.22 (1889) P.1139-1154
- [3] Meyers, A.I. Oxazolines. IX. Synthesis of homologated acetic acids and esters [Text] / A.I. Meyers, D.L. Temple, R.L. Nolen, E.D. Mihelich // J. Org. Chem. V.39 №18 (1974) P.2778-2783
- [4] Nishiyama, H. Chiral and C2-symmetrical bis(oxazoliny)pyridine) rhodium(III) complexes: effective catalysts for asymmetric hydrosilylation of ketones [Text] / H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh // Organometallics V.8 (1989) P.846-848
- [5] Sakakura, A. Convergent total syntheses of fluvibactin and vibriobactin using molybdenum(VI) oxide-catalyzed dehydrative cyclization as a key step [Text] / A. Sakakura, S. Umemura, K. Ishihara // Chem. Commun. (2008) P.3561-3563
- [6] Tomalia, D. A. Homopolymerization of 2-alkyl- and 2-aryl-2-oxazolines [Text] / D.A. Tomalia, D.P. Sheetz // J. Polym. Sci. Part A-1. V.4 (1966) P.2253-2265
- [7] Kagiya, T. Ring-opening polymerization of 2-substituted 2-oxazolines [Text] / T. Kagiya, S. Narisawa, T. Maeda, K. Fukui // J. Polym. Sci. Part B: Polym. Lett. V.4 (1966) P.441-445
- [8] Seeliger, W. Recent syntheses and reactions of cyclic imidic esters [Text] / W.Seeliger, E.Aufderhaar, W.Diepers, R.Feinauer, R.Nehring, W.Thier, H.Hellmann // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. V.78 (1966) P.875-888
- [9] Bassiri, T.G. Polymerization of cyclic imino ethers. I. Oxazolines [Text] / T.G. Bassiri A.J. Levy, M.H. Litt // J. of Polym. Sci. Part B: Polym. Lett. V.5 (1967) P.871-879
- [10] Kagiya, T. Polymerization of 2-phenyl-2-oxazoline initiated by various oxazolinium salts of monomer with Bronsted acids [Text] / T. Kagiya, T. Matsuda // J. Macromol. Sci. Part A V.5 (1971) №8 P.1265-1271
- [11] Saegusa, T. Isomerization polymerization of 2-oxazoline. II. Propagating species and mechanism of unsubstituted 2-oxazoline polymerization [Text] / T. Saegusa, H. Ikeda, H. Fuji // Polym. J. V.3 №2 (1972) P.176-180

[12] Saegusa, T. Isomerization polymerization of 2-oxazoline. VI. Kinetic study on the polymerization of 2-methyl-2-oxazoline initiated by methyl iodide [Text] / T. Saegusa H. Ikeda // *Macromolecules* V.6 №6 (1973) P.808-811

[13] Saegusa, T. Kinetics and mechanism of the isomerization polymerization of 2-methyl-2-oxazoline by benzyl chloride and bromide initiators. Effect of halogen counteranions [Text] / T. Saegusa, S. Kobayashi, A. Yamada // *Macromol. Chem.* V.177 (1976) P.2271-2283

[14] Saegusa, T. Isomerization polymerization of 2-oxazoline. V. Kinetic studies on the polymerization of 2-oxazoline [Text] / T. Saegusa, H. Ikeda, H. Fuji // *Macromolecules* V.6 №3 (1973) P.315-319

[15] Paulus, R.M. Acetyl halide initiator screening for the cationic ring-opening polymerization of 2-ethyl-2-oxazoline [Text] / R.M. Paulus, R. Becer, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // *Macromol. Chem. Phys.* V.209 (2008) P.794-800

[16] Guillerm, B. Novel investigations on kinetics and polymerization mechanism of oxazolines initiated by iodine [Text] / B. Guillerm, S. Monge, V. Lapinte, J. Robin // *Macromolecules* V.43 (2010) P.5964-5970

[17] Hoogenboom, R. Parallel kinetic investigation of 2-oxazoline polymerizations with different initiators as basis for designed copolymer synthesis [Text] / R. Hoogenboom, M. Fijten, U. Schubert // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* V.42 (2004) P.1830-1840

[18] Glassner, M. Systematic investigation of alkyl sulfonate initiators for the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines revealing optimal combinations of monomers and initiators [Text] / M. Glassner, D. D'hooge, J. Park, P. Steenberge, B. Monnery, M. Reyniers, R. Hoogenboom // *Eur. Polym. J.* V.65 (2015) P.298-304

[19] Dworak, A. The role of cationic and covalent active centers in the polymerization of 2-methyl-2-oxazoline initiated with benzyl bromide [Text] / A. Dworak // *Macromol. Chem. Phys.* V.199 (1998) P.1843-1849

[20] Блохин, А.Н. Исследование механизма и кинетики полимеризации 2-этил-2-оксазолина, инициируемой метансульфонилгалогенидами [Текст] / А.Н. Блохин, А.Б. Разина, Е.В. Парилова, А.В. Теньковцев // *Вестник СПбГУ. Сер. 4. Физ. Хим.* Т.2(60) №4 (2015) С.357-364

- [21] Блохин, А.Н. Механизм и кинетика полимеризации 2-оксазолинов, инициируемой сульфонилгалогенидами [Текст] / А.Н. Блохин, А.Б. Разина, М.П. Курлыкин, А.В. Теньковцев // Вестник ТвГУ. Сер.: Хим. №2 (2016) С.39-46
- [22] Litt, M. Polymerization of cyclic imino ethers. X. Kinetics, chain transfer, and repolymerization [Text] / M. Litt, A. Levy, J. Herz // J. Macromol. Sci. Part A - Chem. V.9 (1975) P.703-727
- [23] Verbraeken, B. The chemistry of poly(2-oxazoline)s [Text] / B. Verbraeken, B.D. Monnery, K. Lava, R. Hoogenboom // Eur. Polym. J. V.88 (2017) P.451-469
- [24] Wiesbrock, F. Investigation of the living cationic ring-opening polymerization of 2-methyl-, 2-ethyl-, 2-nonyl-, and 2-phenyl-2-oxazoline in a single-mode microwave reactor [Text] / F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, M.A.M. Leenen, M.A.R. Meier, U.S. Schubert // Macromolecules V.38 (2005) P.5025–5034
- [25] Levy, A. Polymerization of cyclic iminoethers. IV. Oxazoline polymerization in solvents containing different functional groups [Text] / A. Levy, M. Litt // J. Polym. Sci. Part A-1 Polym. Chem. V.6 (1968) P.63-72
- [26] Kobayashi, S. Block copolymers from cyclic imino ethers: a new class of nonionic polymer surfactant [Text] / S. Kobayashi, T. Igarashi, Y. Moriuchi, T. Saegusa // Macromol. V.19 (1986) P.535-541
- [27] Hoogenboom, R. Synthesis and aqueous micellization of amphiphilic tetrablock ter- and quarterpoly(2-oxazoline)s [Text] / R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, M.A.M. Leenen, H.M.L. Thijs, H. Huang, CA. Fustin // Macromol. V.40 (2007) P.2837-2843
- [28] Nuyken, O. Systematic investigations on the reactivity of oxazolinium salts [Text] / O. Nuyken, G. Maier, A. Gross, H. Fischer // Macromol. Chem. Phys. V.197 (1996) P.83-95
- [29] Hoogenboom, R. Microwave-assisted synthesis and properties of a series of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s [Text] / R. Hoogenboom, M.W.M. Fijten, H.M.L. Thijs, B.M. van Lankvelt, U.S. Schubert // Des. Monomers Polym. V.8 (2005) P.659-671
- [30] Miyamoto, M. Novel covalent-type electrophilic polymerization of 2-(perfluoroalkyl)-2-oxazolines initiated by sulfonates [Text] / M. Miyamoto, K. Aoi, T. Saegusa // Macromol. V.24 (1991) P.11-16
- [31] Rossegger, E. Design strategies for functionalized poly(2-oxazoline)s and derived materials [Text] / E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock // Polymers. V.5 (2013) P.956-1011

- [32] Weberskirch, R. Design and synthesis of a two compartment micellar system based on the self-association behavior of poly(N-acylethyleneimine) end-capped with a fluorocarbon and a hydrocarbon chain [Text] / R. Weberskirch, J. Preuschen, H.W. Spiess, O. Nuyken // *Macromol. Chem. Phys.* V.201 (2000) P.995-1007
- [33] Volet, G. Synthesis of monoalkyl end-capped poly(2-methyl-2-oxazoline) and its micelle formation in aqueous solution [Text] / G. Volet, V. Chanthavong, V. Wintgens, C. Amiel // *Macromol.* V.38 (2005) P.5190-5197
- [34] Kobayashi, S. Synthesis of poly(2-methyl-2-oxazoline) macromers [Text] / S. Kobayashi, M. Kaku, S. Sawada, T. Saegusa // *Polym. Bull.* V.13 (1985) P.447-451
- [35] Becer, C.R. Synthesis of poly(2-ethyl-2-oxazoline)-b-poly(styrene) copolymers via a dual initiator route combining cationic ring-opening polymerization and atom transfer radical polymerization [Text] / C.R. Becer, R.M. Paulus, S. Hoppener, R. Hoogenboom, CA. Fustin, JF. Gohy, U.S. Schubert. // *Macromol.* V.41 (2008) P.5210-5215
- [36] Cai, G. Preparation and characterization of phenyl and undecyl oxazoline block copolymers [Text] / G. Cai, M.H. Litt // *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* V.27 (1989) P.3603-3618
- [37] Kobayashi, S. Novel multifunctional initiators for polymerization of 2-oxazolines [Text] / S. Kobayashi, H. Uyama, Y. Narita // *Macromol.* V.25 (1992) P.3232-3236
- [38] Luxenhofer, R. Kinetic investigations on the polymerization of 2-oxazolines using pluritriplate initiators [Text] / R. Luxenhofer, M. Bezen, R. Jordan // *Macromol. Rapid Commun.* V.29 (2008) P.1509-1513
- [39] Hoogenboom, R. Synthesis and crystal structures of multifunctional tosylates as basis for star-shaped poly(2-ethyl-2-oxazoline)s [Text] / R. Hoogenboom, M.W.M. Fijten, G. Kickelbick, U.S. Schubert // *Beilstein J. Org. Chem.* V.6 (2010) P.773-783
- [40] Jin, RH. Controlled location of porphyrin in aqueous micelles self-assembled from porphyrin centered amphiphilic star poly(oxazolines) [Text] / RH. Jin // *Adv. Mater.* V.14 (2002) P.889-902
- [41] Adeli, M. Cyclodextrin-based dendritic supramolecules; new multivalent nanocarriers [Text] / M. Adeli, M. Kalantari, Z. Zarnegar, R. Kabiri // *RSC Adv.* V.2 (2012) P.2756-2758

- [42] Pereira, G. Synthesis of poly(2-methyl-2-oxazoline) star polymers with a β -cyclodextrin core [Text] / G. Pereira, C. Huin, S. Morariu, V. Bennevault-Celton, P. Guegan // *Aust. J. Chem.* V.65 (2012) P.1145-1155
- [43] Jordan, R. Nanocomposites by surface-initiated living cationic polymerization of 2-oxazolines on functionalized gold nanoparticles [Text] / R. Jordan, N. West, A. Ulman, Y.M. Chou, O. Nuyken // *Macromol.* V.34 (2001) P.1606-1611
- [44] Kobayashi, S. Polymerization of cyclic imino ethers: from its discovery to the present state of the art [Text] / S. Kobayashi, H. Uyama // *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* V.40 (2002) P.192-209
- [45] Chujo, Y. A novel nonionic hydrogel from 2-methyl-2-oxazoline [Text] / Y. Chujo, Y. Yoshifuji, K. Sada, T. Saegusa // *Macromol.* V.22 (1989) P.1074-1077
- [46] Keskkula, H. Miscibility of polyethyloxazoline with thermoplastic polymers [Text] / H. Keskkula, D.R. Paul // *J. Appl. Polym. Sci.* V.31 №5 (1986) P.1189-1197
- [47] Chujo, Y. A novel silane coupling agent. 1. Synthesis of trimethoxysilyl-terminated poly(N-acetyleneimine) [Text] / Y. Chujo, E. Ihara, H. Ihara, T. Saegusa // *Macromol.* V.22 №5 (1989) P.2040-2043
- [48] Yeardley, D.J.P. Spherical supramolecular minidendrimers self-organized in an “inverse micellar”-like thermotropic body-centered cubic liquid crystalline phase [Text] / D.J.P. Yeardley, G. Ungar, V. Percec, M.N. Holerca, G. Johansson // *J. Am. Chem. Soc.* V.122 №8 (2000) P.1684-1689
- [49] Hoogenboom, R. Poly(2-oxazoline)s: a polymer class with numerous potential applications [Text] / R. Hoogenboom // *Angew. Chem. Int. Ed.* V.48 (2009) P.7978-7994
- [50] Weber, C. Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s [Text] / C. Weber, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // *Prog. Polym. Sci.* V.37 (2012) P.686-714
- [51] Lin, P.Y. Solubility and miscibility of poly(ethyl oxazoline) [Text] / P.Y. Lin, C. Clash, E.M. Pearce, T.K. Kwei, M.A. Aponte // *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* V.26 (1988) P.603-619
- [52] Christova, D. New thermo-responsive polymer materials based on poly(2-ethyl-2-oxazoline) segments [Text] / D. Christova, R. Velichkova, W. Loos, E.J. Goethals, F. Du Prez // *Polym. J.* V.44 (2003) P.2255-2261

- [53] Chen, C.H. A light-scattering study of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s – effect of temperature and solvent type [Text] / C.H. Chen, J. Wilson, W. Chen, R.M. Davis, J.S. Riffle // *Polym. J.* V.35 (1994) P.3587-3591
- [54] Uyama, H. A novel thermosensitive polymer – poly(2-iso-propyl-2-oxazoline) [Text] / H. Uyama, S. Kobayashi // *Chem. Lett.* (1992) P.1643-1646
- [55] Diab, C. Microcalorimetric study of the temperature-induced phase separation in aqueous solutions of poly(2-isopropyl-2-oxazolines) [Text] / C. Diab, Y. Akiyama, K. Kataoka, F.M. Winnik // *Macromol.* V.37 (2004) P.2556-2562
- [56] Park, JS. Comprehensive and accurate control of thermosensitivity of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s via well-defined gradient or random copolymerization [Text] / JS. Park, K. Kataoka // *Macromol.* V.40 (2007) P.3599-3609
- [57] Hoogenboom, R. Tuning the LCST of poly(2-oxazoline)s by varying composition and molecular weight: alternatives to poly(N-isopropylacrylamide)? [Text] / R. Hoogenboom, H.M.L. Thijs, M.J.H.C. Jochems, B.M. van Lankvelt, M.W.M. Fijten, U.S. Schubert // *Chem. Commun.* (2008) P.5758-5760
- [58] Bloksma, M.M. Poly(2-cyclopropyl-2-oxazoline): from rate acceleration by cyclopropyl to thermoresponsive properties [Text] / M.M. Bloksma, C. Weber, I.Y. Perevyazko, A. Kuse, A. Baumgartel, A. Vollrath, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // *Macromol.* V.44 (2011) P.4057-4064
- [59] Kowalczyk, A. Star poly(2-ethyl-2-oxazoline)s – synthesis and thermosensitivity [Text] / A. Kowalczyk, J. Kronek, K. Bosowska, B. Trzebicka, A. Dworak // *Polym. Int.* V.60 (2011) P.1001-1009
- [60] Lambermont-Thijs, H.M.L. Star-shaped poly(2-oxazoline)s by dendrimer endcapping [Text] / H.M.L. Lambermont-Thijs, M.W.M. Fijten, U.S. Schubert, R. Hoogenboom // *Aust. J. Chem.* V.64 (2011) P.1026-1032
- [61] ten Brummelhuis, N. Stimuli-responsive star polymers through thiol-yne core functionalization/crosslinking of block copolymer micelles [Text] / N. ten Brummelhuis, H. Schlaad // *Polym. Chem.* V.2 (2011) P.1180-1184
- [62] David, G. Poly(N-isopropylacrylamide)/ poly[(N-acetylimino)ethylene] thermosensitive block and graft copolymers [Text] / G. David, V. Alupe, B.C. Simionescu, S. Dincer, E. Piskin // *Eur. Polym. J.* V.39 (2003) P.1209-1213

- [63] Zhang, N. Cylindrical molecular brushes of poly(2-oxazoline)s from 2-isopropenyl-2-oxazoline [Text] / N. Zhang, S. Huber, A. Schulz, R. Luxenhofer, R. Jordan // *Macromol.* V.42 (2009) P.2215-2221
- [64] Weber, C. Lower critical solution temperature behavior of comb and graft shaped poly[oligo(2-ethyl-2-oxazoline)methacrylate]s [Text] / C. Weber, C.R. Becer, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // *Macromol.* V.42 (2009) P.2965-2971
- [65] Hofmeister, F. Zur lehre von der wirkung der salze - zweite mittheilung [der Text] / F. Hofmeister // *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* V.24 (1888) P.247-260
- [66] Zhang, Y. Specific ion effects on the water solubility of macromolecules: PNIPAM and the Hofmeister series [Text] / Y. Zhang, S. Furry, D.E. Bergbreiter, P.S. Cremer // *J. Am. Chem. Soc.* V.127 (2005) P.14505-14510
- [67] Magnusson, J.P. Ion-sensitive “isothermal” responsive polymers prepared in water [Text] / J.P. Magnusson, A. Khan, G. Paparakis, A.O. Saeed, W. Wang, C. Alexander // *J. Am. Chem. Soc.* V.130 (2008) P.10852-10853
- [68] Bloksma, M.M. The effect of Hofmeister salts on the LCST transition of poly(2-oxazoline)s with varying hydrophilicity [Text] / M.M. Bloksma, D.J. Bakker, C. Weber, R. Hoogenboom, U.S. Schubert // *Macromol. Rapid. Commun.* V.31 (2010) P.724-728
- [69] Huber, S. Effect of end group polarity upon the lower critical solution temperature of poly(2-isopropyl-2-oxazoline) [Text] / S. Huber, N. Hutter, R. Jordan // *Colloid. Polym. Sci.* V.286 (2008) P.1653-1661
- [70] Park, JS. Preparation and characterization of polyion complex micelles with a novel thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) shell via the complexation of oppositely charged block ionomers [Text] / JS. Park, Y. Akiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka // *Langmuir* V.23 (2007) P.138-146
- [71] Obeid, R. Heat-induced phase transition and crystallization of hydrophobically end-capped poly(2-isopropyl-2-oxazoline)s in water [Text] / R. Obeid, F. Tanaka, F.M. Winnik // *Macromol.* V.42 (2009) P.5818-5828
- [72] Park, JS. Precise control of lower critical solution temperature of thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) via gradient copolymerization with 2-ethyl-2-oxazoline as a hydrophilic comonomer [Text] / JS. Park, K. Kataoka // *Macromol.* V.39 (2006) P.6622-6630

[73] Park, JS. Comprehensive and accurate control of thermosensitivity of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s via well-defined gradient or random copolymerization [Text] / JS. Park, K. Kataoka // *Macromol.* V.40 (2007) P.3599-3609

[74] Huber, S. Modulation of the lower critical solution temperature of 2-alkyl-2-oxazoline copolymers [Text] / S. Huber, R. Jordan // *Colloid Polym Sci* V.286 (2008) P.395-402

[75] Goddard, P. Soluble polymeric carriers for drug delivery. Part 2. Preparation and in vivo behaviour of N-acylethylenimine copolymers [Text] / P. Goddard, L.E. Hutchinson, J. Brown, L.J. Brookman // *J. Controlled Release* V.10 (1989) P.5-16

[76] Maechling-Strasser, C. Synthesis and adsorption of a poly(n-acetyleneimine)-polyethyleneoxide-poly (n-acetyleneimine) triblock-copolymer at a silica/solution interface. Influence of its preadsorption on platelet adhesion and fibrinogen adsorption [Text] / C. Maechling-Strasser, P. Dejardin, J.C. Galin, A. Schmitt, V. House-Ferrari, B. Seville, J.N. Mulvihill, J.P. Cazenave // *J. Biomed. Mater. Res.* V.23 (1989) P.1395-1410

[77] Park, Y.S. Formation and blood compatibility of thin layers of hyperbranched polymers on polyurethane films [Text] / Y.S. Park, Y.S. Kang, D.J. Chung // *e-Polym.* V.2 (2002) P.211-219

[78] Rathna, G.V.N. Gelatin hydrogels: enhanced biocompatibility, drug release and cell viability [Text] / G.V.N. Rathna // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* V.19 (2008) P.2351-2358

[79] Sedlacek, O. Poly(2-oxazoline)s – are they more advantageous for biomedical applications than other polymers? [Text] / O. Sedlacek, B.D. Monnery, S.K. Filippov, R. Hoogenboom, M. Hruby // *Macromol. Rapid Commun.* V.33 (2012) P.1648-1662

[80] Miyamoto, M. Preparation and enzymic activity of poly[(N-acylimino)ethylene]-modified catalase [Text] / M. Miyamoto, K. Naka, M. Shiozaki, Y. Chujo, T. Saegusa // *Macromol.* V.23 (1990) P.3201-3205

[81] Luxenhofer, R. Poly[(N-acylimino)ethylene] conjugate with RGD-peptide for radionuclide delivery [Text] / R. Luxenhofer, M. Lopez-Garcia, A. Frank, H. Kessler, R. Jordan // *Polym. Mater. Sci. Eng.* V.95 (2006) P.283-284

[82] Sedlacek, O. Thermoresponsive Polymers for Nuclear Medicine: Which Polymer Is the Best? [Text] / O. Sedlacek, P. Cernoch, J. Kucka, R. Konefal, P. Stepanek, M. Vetrík, T.P. Lodge, M. Hruby // *Langmuir* V.32 (2016) P.6115-6122

- [83] Viegas, T.X. Polyoxazoline: chemistry, properties, and applications in drug delivery [Text] / T.X. Viegas, M.D. Bentley, J.M. Harris, Z. Fang, K. Yoon, B. Dizman, R. Weimer, A. Mero, G. Pasut, F.M. Veronese // *Bioconjugate Chem.* V.22 (2011) P.976-986
- [84] Woodle, M.C. New amphipatic polymer-lipid conjugates forming long-circulating reticuloendothelial system-evading liposomes [Text] / M.C. Woodle, C.M. Engbers, S. Zalipsky // *Bioconjugate Chem.* V.5 (1994) P.493-496
- [85] Lee, S.C. Polymeric micelles of poly(2-ethyl-2-oxazoline)-block-poly(ϵ -caprolactone) copolymer as a carrier for paclitaxel [Text] / S.C. Lee, C. Kim, I.C. Kwon, H. Chung, S.Y. Jeong // *J. Controlled Release* V.89 (2003) P.437-446
- [86] Wang, C.H. New amphiphilic poly(2-ethyl-2-oxazoline)/ poly(L-lactide) triblock copolymers [Text] / C.H. Wang, G.H. Hsiue // *Biomacromol.* V.4 (2003) P.1487-1490
- [87] Wang, C.H. Polymeric micelles with a pH-responsive structure as intracellular drug carriers [Text] / C.H. Wang, G.H. Hsiue // *J. Controlled Release* V.108 (2005) P.140-149
- [88] Hsiue, G.H. Nonviral gene carriers based on diblock copolymers of poly(2-ethyl-2-oxazoline) and linear polyethylenimine [Text] / G.H. Hsiue, H.Z. Chiang, C.H. Wang, T.M. Juang // *Bioconjugate Chem.* V.17 (2006) P.781-786
- [89] Waschinski, C.J. Poly(oxazoline)s with telechelic antimicrobial functions [Text] / C.J. Waschinski, J.C. Tiller // *Biomacromol.* V.6 (2005) P.235-243
- [90] Waschinski, C.J. Antimicrobial surfaces based on poly(2-oxazoline) block copolymers [Text] / C.J. Waschinski, U. Salz, J. Zimmermann, J.C. Tiller // *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* V.46 (2005) P.1213-1214
- [91] Dewhirst, M.W. Hyperthermic treatment of malignant diseases: current status and a view toward the future [Text] / M.W. Dewhirst, L. Prosnitz, D. Thrall, D. Prescott, S. Clegg, C. Charles, J. MacFall, G. Rosner, T. Samulski, E. Gillette, S. LaRue // *Semin. Oncol.* V.24 (1997) P.616-625
- [92] Feyerabend, T. Rationale and clinical status of local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies [Text] / T. Feyerabend, R. Steeves, G.J. Wiedemann, E. Richter, H.I. Robins // *Anticancer Res.* V.17 (1997) P.2895-2897
- [93] Issels, R. Hyperthermia combined with chemotherapy: biological rationale, clinical application, and treatment results [Text] / R. Issels // *Onkologie* V.22 (1999) P.374-381

- [94] Okano, T. Thermally on-off switching polymers for drug permeation and realise [Text] / T. Okano, Y.H. Bae, H. Jacobs and S.W. Kim // J. Controlled Release V.11 (1990) P.255-265
- [95] Ichikawa, H. A novel positively thermosensitive controlled-release microcapsule with membrane of nano-sized poly(N-isopropylacrylamide) gel dispersed in ethylcellulose matrix [Text] / H. Ichikawa, Y. Fukumori. // J. Controlled Release V.63 (2000) P.107-119
- [96] Cammas-Marion, S. Functional and site-specific macromolecular micelles as high potential drug [Text] / S. Cammas-Marion, T. Okano, K. Kataoka // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces V.16 (1999) P.207-215
- [97] Needham, D. A new temperature-sensitive liposome for use with mild hyperthermia: characterization and testing in a human tumor xenograft model [Text] / D. Needham, G. Anyarambhatla, G. Kong, M.W. Dewhirst. // Cancer Research V.60 (2000) P.1197-1201
- [98] Valuev, L.I. Targeted delivery of drugs provided by water-soluble polymeric systems with low critical solution temperature (LCST) [Text] / L.I. Valuev, O.N. Zefirova, I.V. Obydenova, N.A. Plate // J. Bioact. Compat. Polym. V.9 (1994) P.55-65
- [99] Chtryt, V. Conjugate of doxorubicin with a thermosensitive polymer drug carrier [Text] / V. Chtryt, K. Ulbrich // J. Bioact. Compat. Polym. V.16 (2001) P.427-440
- [100] Meyer, D.E. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia [Text] / D.E. Meyer, G.A. Kong, M.W. Dewhirst, M.R. Zalutsky, A. Chilkoti // Cancer Research V.61 (2001) P.1548-1554
- [101] Hruby, M. Polyoxazoline thermoresponsive micelles as radionuclide delivery systems [Text] / M. Hruby, S.K. Filippov, J. Panek, M. Novakova, H. Mackova, J. Kucka, D. Vetvicka, K. Ulbrich // Macromol. Biosci. V.10 (2010) P.916-924
- [102] Wang, C.H. Extended release of bevacizumab by thermosensitive biodegradable and biocompatible hydrogel [Text] / C.H. Wang, Y.S. Hwang, P.R. Chiang, C.R. Shen, W.H. Hong, G.H. Hsiue // Biomacromol. V.13 (2012) P.40-48
- [103] Gutche, C.D. Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols [Text] / C.D. Gutche, R. Muthukrishnan // J. Org. Chem. V.43 (1978) P.4905-4906

[104] Zinke, A. Cyclic oligomers produced by condensation of formaldehyde with para-substituted phenols [Text] / A. Zinke, R. Kretz, E. Leggewie, K. Hossinger // Monatsh. Chem. V.83 (1952) P.1213-1217

[105] Stewart, D.R. Isolation, Characterization, and Conformational Characteristics of p-tert-Butylcalix[9-20]arenes [Text] / D.R. Stewart, C.D. Gutsche // J. Am. Chem. Soc. V.121 (1999) P.4136-4146

[106] Википедия [Электронный ресурс] “Каликсарены”;

<https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Каликсарены&oldid=82408098>

[107] Shinkai, S. Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules [Text] / S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Subaki, O. Manabe // J. Am. Chem. Soc. V.108 (1986) P.2409-2415

[108] Izatt, R.M. Selective M⁺-H⁺ coupled transport of cations through a liquid membrane by macrocyclic calixarene ligands [Text] / R.M. Izatt, J.D. Lamb, R.T. Hawkins, P.R. Brown, S.R. Izatt, J.J. Christensen // J. Am. Soc. V.105 (1983) P.1782-1785

[109] Sadamatsu, H. Comprehensive comparison of alkali metal extraction with a series of calix[4]arene derivatives with propyl and/or acetic acid groups [Text] / H. Sadamatsu, T. Hanada, S. Morisada, H. Kawakita, K. Ohto // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. V.84 (2016) P.87-97

[110] Aksoy, T. Novel water-soluble calix[4,6]arene appended magnetic nanoparticles for the removal of the carcinogenic aromatic amines [Text] / T. Aksoy, S. Erdemir, H.B. Yildiz, M. Yilmaz // Water Air Soil. Pollut. V.223 (2012) P.4129-4139

[111] Memon, F.N. Sorption and desorption of basic dyes from industrial wastewater using calix[4]arene based impregnated material [Text] / F.N. Memon, S. Memon // Sep. Sci. Technol. V.50 (2015) P.1135-1146

[112] Караханов, Э.А. Создание супрамолекулярных металлокомплексных каталитических систем для органического и нефтехимического синтеза [Текст] Э.А. Караханов, А.Л. Максимов, Е.А. Рунова // Успехи химии Т.74 (2005) С.104-119

[113] Da Silva, E. Biopharmaceutical applications of calixarenes [Text] / E. Da Silva, A.N. Lazar, A.W. Coleman // J. Drug Delivery Sci. Technol. V.14 (2004) P.3-20

[114] Thallapally P.K. Diffusion of water in a nonporous hydrophobic crystal [Text] P.K. Thallapally, G.O. Lloyd, J.L. Atwood, L.J. Barbour // Angew. Chem. Int. Eng. V.44 №25 (2005) P.3848-3851

[115] Ta, V. Calixarenes as biosensors [Text] / V. Ta, S.B. Nimse, K. Song, J. Kim, D.R. Sayyed, V. Nguyen, T. Kim // Chem. Commun. V.47 (2011) P.11261-11263

[116] Xuea, Y. Amphoteric calix[8]arene-based complex for pH-triggered drug delivery [Text] / Y. Xuea, Y. Guan, A. Zheng, H. Xiao // Colloids Surf., B V.101 (2013) P.55-60

[117] Cornforth, J.W. Antituberculous effects of certain surface-active polyoxyethylene ethers [Text] / J.W. Cornforth, P.D. Hart, G.A. Nicholls, R.J.W. Rees, J.A. Stock // Br. J. Pharmacol. Chemother. V.10 (1955) P.73-79

[118] Hwang, K.M. Treatment of infection by enveloped virus with calix(n)arene compounds [Text] / K.M. Hwang, Y.M. Qi, S.Y. Liu, W. Choy, J. Chen // US Patent 5441983 (1995)

[119] Baggetto, L.G. Calixarene derivatives as anticancer agent [Text] / L.G. Baggetto, W.A. Coleman, A.N. Lazar, S. Magnard, M.H. Michaud // US Patent 20100056482 (2010)

[120] Percec, V. Synthesis of functional aromatic multisulfonyl chlorides and their masked precursors [Text] / V. Percec, T.K. Bera, B.B. De, Y. Sanai, J. Smith, M.N. Holerca, B. Barboiu // J. Org. Chem. V.66 (2001) P.2104-2117

[121] Hadjichristidis, N. Polymers with complex architecture by living anionic polymerization [Text] / N. Hadjichristidis, M. Pitsikalis, S. Pispas, H. Iatrou // Chem. Rev. V.10 №12 (2001) P.3747-3792

[122] Taton, D. Polymerization of ethylene oxide with a calixarene-based precursor: Synthesis of eight-arm poly(ethylene oxide) stars by the core-first methodology [Text] / D. Taton, M. Saule, J. Logan, R. Duran, S. Hou, E.L. Chaikof, Y. Gnanou // J. Polym. Sci. A V.41 №11 (2003) P.1669-1676

[123] Теньковцев, А.В. Звездообразные термочувствительные поли(2-изопропил-2-оксазолины) на основе окта-трет-бутилкаликс[8]арена [Текст] / А.В. Теньковцев, А.Е. Трофимов, Л.И. Щербинская // Высокомол. Соед. Сер. Б. Т.54 №3 (2012) С.471-478

[124] Filippov, A.P. Thermoresponsive star-shaped poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in aqueous solution [Text] / A.P. Filippov, A.I. Amirova, M.M. Dudkina, A.V. Tenkovtsev. // Int. J. Polym. Anal. Charact. V.18 (2013) P.567-577

[125] Munch, J.H. P-tert-butylcalix[8]arene [Text] / J.H. Munch, C.D. Gutsche // Org. Syn. V.68 (1990) P.243-244

- [126] Coquiere, D. Ipso-chlorosulfonylation of calixarenes: a powerful tool for the selective functionalization of the large rim [Text] / D. Coquiere, H. Cadeau, Y. Rondelez, M. Giorgi, O. Reinaud // J. Org. Chem. V.71 (2006) P.4059-4065
- [127] Vergaelen, M. Sulfolane as common rate accelerating solvent for the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines [Text] / M. Vergaelen, B. Verbraeken, B.D. Monnery, R. Hoogenboom // ACS Macro Lett. V.4 (2015) P.825-828
- [128] Cremllyn, R.J. Chlorosulfonic acid - a versatile reagent [Text] / R.J. Cremllyn // London: Royal Society of Chemistry (2002) P.307
- [129] Yasnitskii, B.Y. Chlorosulfonation of arenes [Text] / B.Y. Yasnitskii // Zh. Obshch. Khim. V.23 (1953) P.107-115 // Chem. Abs. V.48 (1953) P.625-632
- [130] Scharl, W. Light scattering from polymer solutions and nanoparticle dispersions [Text] / W. Scharl // Berlin: Springer-Verlag (2007) P.191
- [131] Эскин, В.Е. Рассеяние света растворами полимеров и свойства макромолекул [Текст] / В.Е. Эскин // Л.: Наука (1986) С.288
- [132] Kim, B. A mechanistic study of the synthesis and spectral properties of meso-tetraphenylporphyrin [Text] / B. Kim, J.J. Leonard, F.R. Longo // J. Am. Chem. Soc. V.94 №11 (1972) P.3986-3992